

**Zur Antagonisierung der Xylazin/Ketamin-Anästhesie
„Hellabrunner – Mischung“
mit Tolazolin, Yohimbin und der Kombination
4 – Aminopyridin**

**Klinische und experimentelle Untersuchungen
an im Zoo gehaltenen Wildwiederkäuern**

Susanne Katharina Hafner

Disbui. München
1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555407_0005

Aus dem Tierpark Hellabrunn, München
Zool. Direktor: Prof. Dr. med. vet. H. Wiesner

und dem

Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. G. Blümel

Vorgelegt über die Chirurgische Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Komm. Leiter: Prof. Dr. med. vet. Dr. h. c. G. Dirksen

Zur Antagonisierung der Xylazin/Ketamin-Anästhesie
" Hellabrunner - Mischung "

mit Tolazolin, Yohimbin und der Kombination
4 - Aminopyridin

Klinische und experimentelle Untersuchungen
an im Zoo gehaltenen Wildwiederkäuern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Susanne Katharina Hafner aus Heidenheim

München 1988

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Priv. Doz. Dr. Dr. habil. R. Köstlin

Korreferent: Prof. Dr. J. Wittmann

Tag der Promotion: 26. Februar 1988

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 Einleitung	1
2 Literaturstudie	2
2.1 Anästhesie	2
2.1.1 Wildtierimmobilisation	2
2.1.1.1 Pharmaka für die Distanzimmobilisation	3
2.1.1.2 Physiologische Unterschiede zwischen Wild- und Haustieren bei der Immobilisation	4
2.1.2 Xylazin	5
2.1.2.1 Chemische Eigenschaften	5
2.1.2.2 Allgemeines	6
2.1.2.3 Wirkungsmechanismus	6
2.1.2.4 Pharmakokinetik und Toxikologie	7
2.1.2.5 Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System	8
2.1.2.6 Wirkung auf die Atmung	9
2.1.2.7 Wirkung auf Säure-Basen-Haushalt und Blutgaswerte	9
2.1.2.8 Xylazin beim Wiederkäuer	9
2.1.2.9 Antagonisten und partielle Antagonisten von Xylazin	10
2.1.3 Ketamin	11
2.1.3.1 Chemische Eigenschaften	11
2.1.3.2 Allgemeines	12
2.1.3.4 Pharmakokinetik und Toxikologie	13
2.1.3.5 Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System	13
2.1.3.6 Wirkung auf die Atmung	14
2.1.3.7 Wirkung auf den Säure-Basen-Haushalt	14
2.1.3.8 Ketamin beim Haus- und Wildtier	14
2.1.3.9 Partielle Ketamin-Antagonisten	15
2.1.4 Die Kombination von Xylazin und Ketamin	16
2.1.4.1 "Hellabrunner Mischung"	17
2.1.4.2 Additiva - Hyaluronidase	18
2.2 Antagonisierung	18
2.2.1 Alpha-adrenerge Rezeptoren - Agonisten und Antagonisten	18

2.2.1.1	Beispiele für adrenerge Rezeptor-Agonisten bzw. Antagonisten	21
2.2.1.2	Lokalisation α_2 -adrenerger Rezeptoren und Wirkung von α_2 -Agonisten	21
2.2.2	Tolazolin	22
2.2.2.1	Chemische Eigenschaften	22
2.2.2.2	Allgemeines	22
2.2.2.3	Wirkungsmechanismus	23
2.2.2.4	Pharmakokinetik und Toxikologie	24
2.2.2.5	Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System	24
2.2.2.6	Wirkung auf das Zentralnervensystem	25
2.2.2.7	Wirkung auf die Atmung	25
2.2.2.8	Wirkung auf den Säure-Basen-Haushalt	26
2.2.2.9	Sonstige Wirkungen von Tolazolin	26
2.2.3	Yohimbin	26
2.2.3.1	Chemische Eigenschaften	26
2.2.3.2	Wirkungsmechanismus	27
2.2.3.3	Pharmakokinetik und Toxikologie	28
2.2.3.4	Wirkung auf das Zentralnervensystem	29
2.2.3.5	Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System	29
2.2.3.6	Wirkung auf die Atmung	30
2.2.3.7	Sonstige Wirkungen und klinische Verwendung	30
2.2.4	4-Aminopyridin	31
2.2.4.1	Chemische Eigenschaften	31
2.2.4.2	Wirkungsmechanismus	31
2.2.4.3	Pharmakokinetik und Toxikologie	32
2.2.4.4	Wirkung auf das Zentralnervensystem	33
2.2.4.5	Wirkung auf die Atmung	33
2.2.4.6	Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System	33
2.2.4.7	Sonstige Wirkungen und klinischer Einsatz	33
2.2.5	Literaturübersicht über den Einsatz der Antagonisten Tolazolin, Yohimbin und Yohimbin mit 4-Aminopyridin beim Wiederkäuer	35

	Seite
3	Eigene Untersuchungen 37
3.1	Zielsetzung 37
3.2	Untersuchungsgut und Methoden 38
3.2.1	Medikamente 38
3.2.2	Versuchsplan 39
3.2.3	Untersuchungsreihe A - Klinische Untersuchungen im Tierpark 40
3.2.3.1	Tiere 40
3.2.3.2	Durchführung der Anästhesie 41
3.2.3.3	Antagonisierung 41
3.2.3.4	Versuchsablauf 42
3.2.3.5	Meßparameter 43
3.2.3.5.1	Anästhesieverlauf und Aufwachphase nach Antagonisierung 43
3.2.3.5.2	Berührungsreflexe 44
3.2.3.5.3	Dem Willen unterworfenene Reaktionen 44
3.2.3.5.4	Analgesie 44
3.2.3.5.5	Muskelrelaxation 45
3.2.3.5.6	Herz-Kreislauf-System 45
3.2.3.5.7	Atmungssystem und Blutgasanalyse 45
3.2.3.5.8	Temperatur 45
3.2.3.5.9	Besonderheiten 45
3.2.4	Untersuchungsreihe B - Anästhesie ohne Antagonisierung 46
3.2.4.1	Tiere 46
3.2.4.2.	Durchführung der Anästhesie 46
3.2.4.2.1	Medikamente und Dosierungen 46
3.2.4.2.2	Anästhetika-Injektionsstellen 46
3.2.4.3	Versuchsablauf 47
3.2.4.4	Meßparameter 47
3.2.5	Untersuchungsreihe C - Experimentelle Untersuchungen 48
3.2.5.1	Tiere 48
3.2.5.2	Durchführung der Anästhesie 48
3.2.5.3	Antagonisierung 49
3.2.5.4	Vorbereitende Operation 49
3.2.5.6	Meßparameter 50

	Seite
3.2.5.6.1 Anästhesieverlauf und Aufwachphase nach Antagonisierung	50
3.2.5.6.2 Herz-Kreislauf-System	51
3.2.5.6.3 Atmungssystem	51
3.2.5.6.4 Blutgasanalyse	51
3.2.6 Zusammenfassung der Meßparameter sowie wichtige Normwerte beim kleinen Wiederkäuer	52
4 Berechnung und statistische Auswertung	53
5 Ergebnisse	55
5.1 Untersuchungsreihe A	55
5.1.1 Beschreibung des Anästhesieverlaufs und der Aufwachphase nach Antagonisierung zusammen mit Herz-Kreislauf-, Atemparametern und Temperaturänderungen	55
5.1.1.1 Cervidae	55
5.1.1.2 Caprinae	58
5.1.1.3 Antilopinae	65
5.1.1.4 Bovinae	66
5.1.1.5 Camelidae	66
5.1.2 Blutgasanalysen der venösen Blutproben	74
5.1.3 Aufwachphase nach Antagonisierung - vergleichend	76
5.1.4 Lineare Regressionsanalyse	78
5.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse Untersuchungsreihe A	79
5.1.5.1 Dosierung der Antagonisten mit klinischer Wirkung	79
5.1.5.2 Vergleich der Antagonistenwirkung bei allen untersuchten Wildwiederkäuern im Tierpark	81
5.2 Untersuchungsreihe B	82
5.2.1 Anästhesiedauer	82
5.2.2. Anästhesieverlauf und Aufwachphase ohne Antagonisierung	82

	Seite
5.3	Untersuchungsreihe C 85
5.3.1	Anästhesieverlauf und Aufwachphase nach Antagonisierung 85
5.3.2	Herz-Kreislauf, Atmungssystem und Körpertemperatur 87
5.3.2.1	Herz-Kreislauf-System 87
5.3.2.2	Atmungssystem und Säure-Basen-Haushalt 94
5.3.2.3	Körpertemperatur 97
5.3.2.4	Untersuchungsreihe C - Ergebnistabellen 98
6	Diskussion 101
6.1	Zu den Versuchen 101
6.2	Anästhesie 101
6.3	Zum Wirkungseintritt und zur Dauer der Anästhesie 103
6.4	Zur Wirkung der Antagonisten bei den klinischen Untersuchungen im Tierpark und bei den experimentellen Studien an Schafen 105
6.5	Schlußbetrachtung 109
7	Zusammenfassung 110
8	Summary 112
9	Verzeichnis der wichtigsten Abkürzungen 113
10	Literaturverzeichnis 114
11	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis 131
	Danksagung
	Lebenslauf



1. EINLEITUNG

Zootiere und im Gehege gehaltene Wildtiere müssen häufig zu diagnostischen Untersuchungen und zur Therapie anästhesiert werden. Selbst kleinere Eingriffe wie Tuberkulinproben, Klauenkorrekturen oder Gehegewechsel erfordern meist eine medikamentelle Ruhigstellung.

Jede Anästhesie und besonders eine lange Aufwachphase ist für das Wildtier mit Risiken verbunden. Speziell beim Wildwiederkäuer ist die Gefahr der Pansenlähmung und damit der Tympanie umso größer, je länger das Tier in Seitenlage liegt. Physiologische Veränderungen während der Anästhesie, wie eingeschränkte Atmung oder gestörte Temperaturregulation, wirken sich ebenfalls umso nachteiliger aus, je länger die Nachschlafphase mit eingeschränktem Bewußtsein dauert. Auch ist die Verletzungsgefahr durch Aufstehversuche, unsicheren Gang und mögliche Angriffe durch andere Herdenmitglieder in dieser Phase erhöht.

Die Tiere dürfen daher in der Aufwachphase nicht unbeaufsichtigt bleiben. Eine rasche, vollständige Antagonisierung der Anästhetikawirkung ohne größere Belastung für den Organismus der Tiere ist deshalb vor allem bei Wildtieren von wesentlichem Vorteil.

In dieser Arbeit wird an im Zoo gehaltenen Wildwiederkäuern die Wirkung der Antagonisten Tolazolin, Yohimbin und die Kombination Yohimbin mit 4-Aminopyridin auf die Anästhetikakombination Xylazin/Ketamin in einem festen Mischungsverhältnis ("Hellabrunner Mischung") untersucht. Dabei wird die Aufwachphase nach Antagonisierung unter Praxisbedingungen im Tierpark beobachtet und begleitend dazu physiologische Veränderungen am Herz-Kreislauf- und Atmungssystem in einer experimentellen Untersuchung am Schaf aufgezeigt.

2. LITERATURSTUDIE

2.1 Anästhesie

2.1.1 Wildtierimmobilisation

Für Wildtiere gelten grundsätzlich die gleichen Anästhesieprinzipien wie für domestizierte Tiere. Ihre Scheu vor dem Menschen und häufig die Notwendigkeit, sich vor ihren Angriffen zu schützen, machen jedoch eine besondere Applikationsform der Anästhetika notwendig (86).

Mit der Weiterentwicklung von zahlreichen Beschußgeräten, Spritzenprojektilen und konzentrierten Anästhetika mit hoher therapeutischer Breite sind heute tierschonende Injektionen auf Distanz möglich.

Mit dem Blasrohr kann, je nach Atemtechnik des Schützen eine Reichweite bis zu 15 m erzielt werden. Für Entfernungen bis 50 m und mehr wird das Blasrohrgewehr eingesetzt (131). Als Projektilen werden heute, anstelle der früher üblichen Metallpfeile, bevorzugt Spritzenkörper aus Kunststoff verwendet. Ihr Vorteil liegt in ihrem geringen Geschoßgewicht und die damit reduzierte Auftreffwucht auf den Tierkörper. Die Abschußenergie bei einem 2.2 ml Kunststoffpfeil beträgt ca. 1.12 Joule, bei einem 5 ml Metallpfeil ca. 46.8 Joule. Dadurch erfolgt die nahezu lautlose Injektion mit minimaler Traumatisierung des Gewebes (133).

Das Projektil selbst besteht aus einem Spritzenkörper, der Injektionsnadel und einem Flugstabilisator. Die Injektionsflüssigkeit im Spritzenkörper (Ausführungen mit 1-15 ml Fassungsvermögen erhältlich) wird mit Hilfe eines Doppelkolbensystems unter Druck gesetzt. Die aufsetzbare, vorne verschlossene Kanüle hat eine seitliche Öffnung, die durch einen verschiebbaren Kunststoffring verschlossen wird. Beim Auftreffen auf den Tierkörper gleitet dieses Verschußteilchen zurück und der unter Druck stehende Spritzeninhalt wird rasch injiziert (104, 131).

Als Beschußzonen werden Körperregionen mit starker Bemuskulung ohne größere Gefäße und Nervenbahnen gewählt. Nach JONES (60) ist bei Tieren über 150 kg Körpergewicht und guter Schußposition das vordere, obere Halsdrittel am besten geeignet. Bei kleineren Tieren und ungünstiger Abschußposition wird die Oberschenkelmuskulatur bevorzugt. Kopfnähe Treffer in die Halsmuskulatur führen nach WIESNER (131) und JONES (60) zu schnelleren und tieferen Immobilisationszuständen als Injektionen in die Oberschenkelmuskulatur.

2.1.1.1 Pharmaka für die Distanzimmobilisation

Für die Distanzimmobilisation kommen nur solche Pharmaka in Frage, die i.m. bzw. s.c. injiziert werden können. Die Substanzen sollen neben den allgemeinen Anforderungen an Anästhetika

- rasch resorbiert werden,
- eine große Dosierungsbreite haben, da die Dosisberechnung nach dem Schätzwicht erfolgt,
- in hoher Konzentration gewebeverträglich sein, da aus ballistischen Gründen das Injektionsvolumen begrenzt ist,
- durch ein Antidot in der Wirkung aufhebbar sein (60, 65).

Für die Wildtieranästhesie im Gebrauch befindliche antagonisierbare Anästhetika sind Opiode wie Etorphin oder Carfentanyl, antagonisierbar durch Naloxon und Diprenorphin sowie Xylazin in der Kombination mit Ketamin. Die α_2 -agonistische Wirkung von Xylazin wird dabei durch α_2 -Antagonisten aufgehoben (51, 65).

2.1.1.2 Physiologische Unterschiede zwischen Wild- und Haustieren bei der Immobilisation

Dosierungen, die beim domestizierten Tier zu einer ausgeprägten Allgemeinanästhesie führen, können beim Wildtier häufig wirkungslos sein. So führt Xylazin in einer Dosis von 4-8 mg/kg KG beim Damhirsch in Gefangenschaft zu einer ausreichenden Sedation, beim wildlebenden Tier können 10 mg/kg KG dagegen noch keine Wirkung zeigen (44, 65).

Neben tierartlichen Unterschieden müssen individuelle Unterschiede berücksichtigt werden. So reagieren magere, alte und kranke Tiere empfindlicher auf Anästhetika (86). Dagegen sind bei nervösen, durch Annäherung und Treiben vor der Anästhetikainjektion beunruhigte Tiere im Allgemeinen höhere Anästhetikadosierungen nötig (26, 42).

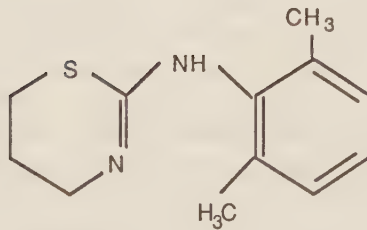
Beachtet werden muß auch, daß eine für das Wildtier unbekannte und ungewohnte Zwangssituation eine Reihe mit unter tödlicher Streßreaktionen auslösen kann (65). Nach BAUDITZ (8) ist die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts unter anderem von der "Fluchttendenz" der Tiere abhängig. So tritt bei scheuen, flüchtigen Tieren die Wirkung später ein als bei Tieren ohne Fluchtreaktionen. Saisonale Unterschiede müssen beim Wildtier stärker beachtet werden. Zur Immobilisation brünstiger Tiere ist im Allgemeinen eine höhere Anästhetikadosis nötig (44).

Aufgrund der zahlreichen Faktoren, die bei der Wildtierimmobilisation eine Rolle spielen, können Angaben über Anästhetikawirkungen und Dosierungen, die für Haustiere gelten, nicht ohne weiteres auf Wildtiere übertragen werden (65, 86).

2.1.2 Xylazin

2.1.2.1 Chemische Eigenschaften

Bei Xylazin handelt es sich chemisch um die Base 5,6-Di-hydro-2(2,6-xylidino)-4-H-1,3-thiazin, mit folgender Strukturformel:



Xylazin

Für die klinische Anwendung liegt es als Hydrochlorid in Form gut wasserlöslicher Kristalle vor. Die Substanz ist gut löslich in Methanol und in Chloroform, dagegen schwer löslich in Aceton, Hexan, Benzol und unlöslich in Äther. Eine 10%ige Lösung von Xylazin-HCl hat einen pH-Wert von 5.5. Die Injektion erfolgt i.m., i.v. und s.c.. Unter dem Handelsnamen Rompun^R ist Xylazin als 2%ige und 10%ige Lösung sowie als Trockensubstanz mit 500 mg Wirkstoff pro Dosis erhältlich.

2.1.2.2 Allgemeines

Xylazin ist ein in der Veterinärmedizin häufig verwendetes Anästhetikum mit analgetischen, sedativen und zentral muskel-relaxierenden Eigenschaften. In Abhängigkeit von der Tierart und der Dosierung sind diese Eigenschaften unterschiedlich ausgeprägt.

Bei allen Tieren wird ein, von der Dosis abhängiger, schlafähnlicher Zustand erzeugt, der durch äußere Reize aufgehoben werden kann (70).

Beim Wiederkäuer umfaßt das Wirkungsspektrum alle drei Komponenten (Analgesie, Sedation, Muskelrelaxation), während beim Pferd in erster Linie die Sedation, beim Hund Sedation und Relaxation ausgeprägt sind (41). Versuche an Schweinen haben eine wesentlich geringere Empfindlichkeit dieser Tierart gegenüber Xylazin ergeben: 4 bis 7 mg/kg KG i.m., d.h. das 20- bis 40-Fache der Rinderdosis sind nach SAGNER et al. (105) wirkungslos. Xylazin hat außerdem lokalanästhetische Eigenschaften, die stärker sind als die von Procain (7, 70). Die Oberflächenanalgesie ist an den Extremitäten weniger ausgeprägt als an Bauch und Rücken (105). Unter der Wirkung von Xylazin steigt beim Wiederkäuer der Blutglukosegehalt und die Plasma-Insulin-Konzentration sinkt (50, 98). Die Magen-Darm-Motilität wird unter Xylazineinfluß gehemmt (84) und bei der Katze erfolgt nach der Injektion häufig ein zentral ausgelöstes Erbrechen (48).

Der Einfluß von Xylazin auf die Körpertemperatur ist tierartlich unterschiedlich. Bei der Ratte bewirkt es eine dosisabhängige Temperatursenkung (75), beim Rind dagegen einen Temperaturanstieg (10, 30).

2.1.2.3 Wirkungsmechanismus

Xylazin ist ein spezifischer Antagonist für α_2 -adrenerge Rezeptoren (9, 51).

Die zentrale analgetische Wirkung steht im Zusammenhang mit der herabgesetzten Noradrenalin-Freisetzung durch α -Rezeptor-Stimulation (109).

Die sedative Wirkung kommt ebenfalls durch Aktivierung zentraler α_2 -Rezeptoren zustande. HSU (51) schließt dabei eine Beteiligung von dopaminergen, serotonergen und histaminergen Wirkungsmechanismen aus.

Die Wirkung von Xylazin auf das Herz-Kreislauf-System hat komplexere Ursachen. Die anfängliche Blutdrucksteigerung wird der kontrahierenden Wirkung von peripheren, vasalen α -Rezeptoren zugeschrieben. Die sich anschließende, länger dauernde Blutdrucksenkung mit Bradykardie hat zentrale und periphere Ursachen. Zentral wird ein gesenkter Umsatz adrenerger Neurotransmitter, vermittelt durch zerebrale α -Rezeptoren und eine verstärkte Vagusreizung verantwortlich gemacht. Peripher bewirkt an den Gefäßen die gesenkte Freisetzung von Noradrenalin durch Stimulation von α_2 -Rezeptoren eine Vasodilation und damit eine Blutdrucksenkung. Direkt am Herz werden β -stimulierende und indirekt sympathomimetische Wirkungsmechanismen ausgeschlossen (47, 54).

Die Hyperglykämie kommt nach HSU und HUMMEL (50) zum einen durch α_2 -agonistische Wirkung am Pankreas und damit Hemmung der Insulinfreisetzung, zum anderen durch direkte α_1 -Rezeptor-Stimulation an der Leber zustande.

Die Veränderungen in der Atemfunktion werden zentral und peripher durch α_2 -Rezeptoren-Stimulation in der glatten Muskulatur der Bronchien und Lungengefäße verursacht (88). Die Pansenmotorik wird ebenfalls zentral unter Mitwirkung von α_2 -Rezeptoren gehemmt (101).

2.1.2.4 Pharmakokinetik und Toxikologie

Intramuskulär injiziertes Xylazin wird rasch resorbiert. So ist beim Schaf 10 min nach Applikation von 1 mg/kg Xylazin nur noch ein Drittel der Ausgangsdosis an der Injektionsstelle nachweisbar.

Oral verabreichtes, radioaktiv markiertes Xylazin wird von der Ratte zu 95% resorbiert mit einer biologischen Halbwertszeit von 5 min.

Bei intravenöser Applikation ist die Substanz bereits nach 2 min im Blut nicht mehr nachzuweisen. Die Plasmahalbwertszeiten nach i.v.-Injektion betragen beim Rind ca. 30 min, beim Schaf ca. 23 min.

Die Metabolisierung erfolgt über etwa 20 Metaboliten in Pankreas, Leber und Schilddrüse. Die Ausscheidung verläuft zu 70% über die Niere und zu 30% über die Faeces, wobei beim Schaf keine nennenswerten Mengen an unverändertem Xylazin nach Ausscheidung auftreten. Xylazin wird rasch metabolisiert (28, 92).

Da beim Rind nach i.m.-Injektion trotz noch vorhandener analgetischer und sedativer Wirkung kein Xylazin im Plasma mehr nachweisbar ist, wird vermutet, daß beim Rind lang wirksame Metaboliten gebildet werden. Die spezielle Sensitivität des Rindes gegenüber Xylazin wird deshalb einem spezifischen Metabolismus zugeschrieben (28). Überdosierungen werden nach KNIGHT (66) bei Rindern bis zum Dreifachen, bei Pferden und Hunden bis zum Zehnfachen der angegebenen Richtdosis toleriert.

2.1.2.5 Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System

Xylazin hat eine stark depressive Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System. Bradykardie und, beim Pferd, AV-Block zweiten Grades treten nach i.v.- und i.m.-Injektion auf. Der arterielle Blutdruck fällt nach kurzem anfänglichen Anstieg wieder ab. Die Herzfrequenz und das Herzminutenvolumen werden unter Xylazin-Einfluß gesenkt, während der periphere Widerstand steigt (6, 10, 54).

2.1.2.6 Wirkung auf die Atmung

Xylazin bewirkt Dyspnoe. Vor allem beim Schaf wird häufig Atemstillstand sofort nach der Injektion, gefolgt von vorübergehender Tachypnoe, beobachtet (6, 55, 93). Nach den Untersuchungen von NOLAN et al. beim Schaf (88) kontrahiert sich die glatte Muskulatur in den Bronchien unter dem Einfluß der α_2 -Antagonisten Xylazin und Clonidin.

2.1.2.7 Wirkung auf Säure-Basenhaushalt und Blutgaswerte

Untersuchungen beim Schaf ergeben einen Abfall im PaO_2 , verbunden mit einem leichten Anstieg des PaCO_2 . Der pH-Wert des arteriellen Blutes wird nicht signifikant verändert (6, 88).

2.1.2.8 Xylazin beim Wiederkäuer

Das Rind hat eine ausgesprochene Sensibilität gegenüber Xylazin. Für eine ausreichende Wirkung ist nur ein Zehntel der Dosis für Pferde, Hunde und Katzen nötig (66). So verliert das Hausrind mit 10 mg/100 kg i.m. das Stehvermögen, beim Schaf werden Angaben zwischen 0.1-0.5 mg/kg i.m. gemacht. Bei der Ziege empfohlene Dosierungen liegen zwischen 0.01-0.5 mg/kg i.m. (25, 41).

Xylazin hemmt zentral die Vormagentätigkeit und führt bei längerem Liegen zur Tympanie mit der Gefahr der Aspiration von Ingesta (101).

Ausgeprägte Salivation und Lautäußerungen, vermehrtes Harnabsetzen und Diarrhoe nach 12-24 Stunden sind häufige Begleitsymptome der Xylazinwirkung. Im letzten Drittel der Trächtigkeit steigert Xylazin die Uteruskontraktionen und kann so die Geburt vorzeitig auslösen (66). Dagegen ergaben Langzeituntersuchungen an trächtigen Weißwedelhirschen auch nach wiederholter Xylazin-Injektion bis zu den letzten Wochen vor der Geburt keine nachteiligen

Auswirkungen auf mittlere Trächtigkeitsdauer und Überlebensrate bzw. Geburtsgewicht der Neugeborenen (17).

Unter Xylazin wird, ebenfalls beim Weißwedelhirsch, ein signifikanter Anstieg des Cortisolspiegels und ein signifikanter Abfall der Plasma Ca- und P-Konzentrationen gemessen (15).

Beim Wildwiederkäuer bestehen starke tierartliche und auch individuelle Unterschiede in der Wirkung von Xylazin. Besonders empfindlich gegen Xylazin sind nach KLÖPPEL (65) das Yak und Mähnspringer, bei denen nach Injektion von 1.2 bzw. 3.0 mg/kg KG Xylazin Todesfälle auftraten. Ebenso sprechen Gemsen verstärkt auf Xylazin an. Nach HATLAPA und WIESNER (44) sind empfohlene Dosierungen von Xylazin 2-3 mg/kg KG als extrem hohe Werte bei diesen Tieren abzulehnen. Dagegen ist bei Rehen nach SCHULZ et al. (110) eine Erhöhung der angegebenen Richtdosis von 3 mg/kg häufig notwendig.

2.1.2.9 Antagonisten und partielle Antagonisten von Xylazin

Neben den in dieser Arbeit verwendeten α_2 -Rezeptor-Antagonisten Tolazolin und Yohimbin wird derzeit ein weiterer α_2 -Rezeptor-Antagonist Idazoxan (RX 781094) zur Antagonisierung der Xylazinwirkung eingesetzt. Idazoxan hat eine stärker selektive Wirkung auf adrenerge α_2 -Rezeptoren als Yohimbin. Sehr gute Resultate werden bei mit Xylazin anästhesierten Rindern mit Dosierungen zwischen 0.05-0.1 mg/kg KG Idazoxan i.v. erzielt (20, 21).

Ebenfalls zur Antagonisierung von Xylazin wird Doxapram eingesetzt, das im Handel als Dopram-V^R erhältlich ist. Es handelt sich um ein kurz wirkendes Analeptikum und Atemstimulans. Klinisch findet es Verwendung bei postnarkotischen Atemstörungen und bei asphyktischen Neugeborenen. Es wirkt direkt auf die Chemorezeptoren in der Aorta und der A. carotis. Ein zentraler Angriffspunkt wird vermutet.

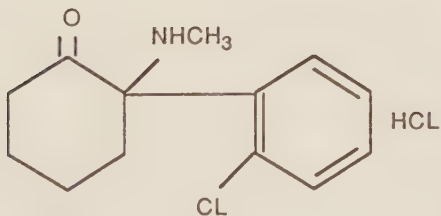
Als alleiniger Xylazinantagonist hat es beim Hund nach HSU (54) nur eine unzureichende Wirkung, nach SHORT et al. (112) gute antagonistische Wirkung auf die Atemdepression durch Xylazin, die Bradykardie wird jedoch nicht aufgehoben.

Die durch Xylazin herabgesetzte Magen-Darm-Motilität wird durch Doxapram noch mehr gehemmt (84).

2.1.3 Ketamin

2.1.3.1 Chemische Eigenschaften

Ketamin ist ein Phencyclidinderivat mit der chemischen Formel 2-(o-Chlorophenyl)-2-methylamino-cyclohexan-1-on-hydrochlorid und der Strukturformel:



Ketamin

Ketamin-Hydrochlorid ist eine weiße, kristalline Substanz mit einem Schmelzbereich zwischen 258-261°C, die gut in Wasser löslich ist. Eine 10%ige wässrige Lösung hat

einen pH-Wert zwischen 3.5 und 5.5. Ketamin kann i.m., i.v., s.c. und oral verabreicht werden. Im Handel ist es als Ketanest^R (50 mg/ml) und als Vetalar^R (100 mg/ml) erhältlich.

2.1.3.2 Allgemeines

Ketamin ist ein schnell wirkendes Analgetikum mit hypnotischen Eigenschaften. Nebenwirkungen von Ketamin bei therapeutischer Dosierung sind erhöhter Muskeltonus bis hin zu Krämpfen und Katalapsie.

Die laryngealen und pharyngealen Schutzreflexe bleiben, ebenso wie der Cornealreflex, erhalten. Die Augen sind unter Ketaminanästhesie geöffnet. Als regelmäßige Begleiterscheinung wird Speichelfluß beobachtet. Beim Wiederkäuer bleibt die Pansenfunktion unbeeinflusst. Die Aufwachphase ist beim Menschen häufig von Halluzinationen und Träumen begleitet. Bei i.m.- oder s.c.-Injektion werden Schmerzreaktionen beobachtet (10, 87, 108).

2.1.3.3 Wirkungsmechanismus

Die Ketamin-Anästhesie wird als "dissoziierte Anästhesie" charakterisiert.

Die Patienten in der Humanmedizin scheinen nicht zu schlafen und haben, bei ausgeprägter Analgesie, das Gefühl, von der Umwelt abgeschnitten zu sein.

Unter Ketamin-Einfluß werden die Hirnrinde und Teile des Thalamus (Sammel- und Umschaltstelle für aufsteigende sensible und sensorische Reize zur Cortex) gelähmt, sowie die Formatio reticularis (vegetative Funktionszentren) und das extrapyramidale System (unwillkürliche Motorik) stimuliert bzw. enthemmt (108). Insgesamt stimuliert Ketamin den Stoffwechsel und Blutfluß im Gehirn.

An der Wirkung sind zahlreiche Neurotransmitter und Neurorezeptoren beteiligt. So hemmt Ketamin die prä-

ganglionäre Erregungsübertragung im sympathischen Nervensystem und hat somit anticholinerge Eigenschaften (80). Der Dopamin-, Serotonin- und Noradrenalingehalt ist unter Ketamineinwirkung erhöht (10, 45).

Die Analgesie, ausgeprägter an der Körperoberfläche als im viszeralen Bereich, wird hauptsächlich durch Hemmung der bewußten Schmerzwahrnehmung erzielt. Da diese Wirkung durch Naloxon antagonisierbar ist, diskutiert man eine Beteiligung endogener Opiate bzw. Opiatrezeptoren (67, 115). Für die kataleptische Wirkung wird die Enthemmung des extrapyramidalen Systems bzw. die erhöhte Serotoninfreisetzung, für den erhöhten Muskeltonus und die halluzinogene Wirkung eine Imbalanz im dopaminergen-cholinergen System verantwortlich gemacht (45). Über die Wirkung von Ketamin auf α_2 -Rezeptoren liegen noch keine eindeutigen Untersuchungen vor.

2.1.3.4 Pharmakokinetik und Toxikologie

Ketamin wird rasch resorbiert und im Organismus schnell verteilt. Die Metabolisierung erfolgt, tierartlich unterschiedlich schnell in der Leber. Von den vier bisher bekannten Metaboliten haben zwei eine gewisse kataleptische Wirkung. Die Ausscheidung erfolgt über die Niere mit einer Halbwertszeit von ca. 67 min. Kumulationsgefahr besteht nicht.

Die therapeutische Breite ist fünfmal so groß wie bei Pentobarbital. Vergiftungserscheinungen bei zu schneller i.v.-Injektion oder Überdosierung sind Atemdepression, Blutdruckabfall und Temperaturabfall (10, 108).

2.1.3.5 Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System

Ketamin wirkt stimulierend auf die Herztätigkeit. Das Herzminutenvolumen steigt an, ebenso der systemische und pulmonale Blutdruck sowie die Herzfrequenz. Die Wirkung

auf den peripheren Gefäßwiderstand ist unterschiedlich. Die Wirkung kommt zustande entweder direkt durch zentrale Stimulierung vegetativer Zentren oder indirekt am Herz durch Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin in die Synapsen (10, 87, 134).

2.1.3.6 Wirkung auf die Atmung

Die Wirkung ist dosisabhängig und tierartlich unterschiedlich, jedoch weniger ausgeprägt als die Herz-Kreislauf-Wirkung. Atemfrequenzanstieg nach kurzzeitiger Apnoe werden beschrieben. In hohen Dosen wirkt Ketamin atemdepressiv (87, 108).

2.1.3.7 Wirkung auf den Säure-Basenhaushalt

Beim Schaf wird 15 min nach Ketamin-Injektion (22 mg/kg KG) ein leichter Abfall im PaO_2 und im pH-Wert sowie ein Anstieg im PaCO_2 gemessen. Die Werte für Standard-Bikarbonat, Base Excess und pH-Wert werden nicht signifikant beeinflusst. Gesunde Tiere können die Wirkung von Ketamin auf die Blutgaswerte mit dem Blutpuffersystem kompensieren. Entsprechende Veränderungen wurden bei Katze, Hund, Pferd und Kalb beobachtet (71, 119, 134).

2.1.3.8 Ketamin beim Haus- und Wildtier

Ketamin hat sich aufgrund der fehlenden Muskelrelaxation als alleiniges Anästhetikum nicht durchgesetzt. Beim Wiederkäuer vorteilhaft ist der nicht ausgeschaltete Schluckreflex. Für Die Distanzimmobilisation ist das im Handel erhältliche Ketamin mit 100 mg/ml (Vetalar^R) als alleiniges Anästhetikum nicht geeignet. Für Dosierungen z.B. zwischen 10-20 mg/kg zur Immobilisation von Carnivoren sind Spritzenvolumina von mindestens 10 ml nötig. Aus ballistischen Gründen sind solche Volumina für den Blasrohreinsatz jedoch nicht geeignet (38).

2.1.3.9 Partielle Ketamin-Antagonisten

Der Wirkungsmechanismus von Ketamin ermöglicht es, seine Nebenwirkungen durch Kombination mit anderen Arzneistoffen abzuschwächen oder aufzuheben und damit die klinische Anwendung zu verbessern. Ein spezieller Antagonist der Ketamin-Hauptwirkungen ist derzeit nicht erhältlich. Die zentral ausgelöste Speichelsekretion kann durch Dämpfung des Brechzentrums in der Formatio reticularis und durch Blockade der vagal innervierten Speicheldrüsen gehemmt werden.

Dazu geeignet sind Tropa-Alkaloide (Scopolamin, Hyoscyamin und Atropin), Benzhydrylderivate und Phenothiazinderivate (z.B. Propionylpromazin).

Die zentrale Katalepsie kann durch zentrale Muskelrelaxantien wie z. B. Glykolderivate oder Xylazin antagonisiert werden.

Die Kektaminwirkungen auf Herz/Kreislauf und Auge sowie seine psychischen Nebenwirkungen lassen sich durch Neuroleptika wie Phenothiazinderivate (z.B. Acepromazin, Propionylpromazin) und Butyrophenonderivate (z.B. Droperidol, Azaperon) aufheben. Diese Substanzen setzen jedoch in hohen Dosen die Empfindlichkeit von Dopamin-Rezeptoren herab und verursachen deshalb selbst Katalepsie (108).

Mit Physostigmin, einem indirekt wirkenden Parasympathikomimetikum, kann nach HAVDALA et al. (45) die sedative Wirkung von Ketamin bei Ratten aufgehoben werden, ohne die Analgesie zu beeinflussen.

Naloxon, ein Opiat-Antagonist, hebt bei Ratten die Ketamin-bedingte Analgesie auf. Eine Beteiligung von Opiat-Rezeptoren an der Ketaminwirkung (115) oder weitere pharmakologische Eigenschaften von Naloxon (67) bieten zusätzliche Interpretationsmöglichkeiten.

2.1.4 Die Kombination von Xylazin und Ketamin

Bei Verwendung von Ketamin als Monoanästhetikum treten charakteristische Nebenwirkungen wie erhöhter Muskeltonus, Katalepsie, Tachykardie, Blutdruckanstieg und Atemdepression auf. Die Aufwachphase wird, tierartlich und individuell unterschiedlich, durch Konvulsionen und Erregerzustände gestört.

Bei der Kombination von Ketamin mit Xylazin wirken die beiden Substanzen in weiten Bereichen synergistisch, so daß die Nachteile von Ketamin weitgehend aufgehoben werden. Die Wirkung auf den Organismus hängt von dem mengenmäßigen Anteil der Komponenten in der Mischung ab. Die Kombinationsanästhesie wird charakterisiert durch sehr gute Muskelrelaxation, ausgeprägte Analgesie und vertiefte Sedation (89, 134).

WATERMAN (128) wies bei Katzen nach, daß Xylazin nicht allein durch eigene Wirkung, sondern auch durch Herabsetzung der Elimination und Metabolisierung von Ketamin dessen Wirkung verstärkt bzw. verlängert.

Die muskelrelaxierende Wirkung von Xylazin wird auch nach mehrmaliger Ketaminnachdosierung nicht aufgehoben (71). Die Aufwachphase wird bei verschiedenen Tieren als verlängert, aber komplikationslos und schonend beschrieben (5, 89).

Bei simultaner Injektion tritt keine xylazinbedingte Bradykardie auf. Die Herzfrequenz und das Herz-Minuten-Volumen bleiben im physiologischen Bereich, der Blutdruck fällt leicht ab. Die Atemfrequenz steigt beim Kalb und beim Dromedar an. Der Atemtyp wird als flach und unregelmäßig beschrieben (97, 127, 130).

Diese Hypoventilation und die durch Seitenlage auftretende Mangeldurchblutung der Lunge führen zu einem Abfall des PaO_2 und einem Anstieg des PaCO_2 . Der PaO_2 steigt erst wieder an, wenn die Tiere in Brustlage gebracht werden (97, 127). Tympanie und Regurgitation beim Wiederkäuer werden bei der Kombination Xylazin/Ketamin selten beobachtet.

WHITE et al. (130) führen das auf die nach i.m.-Injektion langsamer eintretende Muskelrelaxation zurück.

2.1.4.1 "Hellabrunner Mischung"

Bei der "Hellabrunner Mischung" handelt es sich um die Kombination von Xylazin und Ketamin in einem festen Mischungsverhältnis. Die Mischung wurde im Tierpark Hellabrunn (München) erprobt und wird zur Anästhesie zahlreicher Spezies verwendet. Die Anwendung erfolgte bei 8 Säugetierordnungen in 124 Arten, 14 Vogelordnungen in 34 Arten sowie bei 3 Reptilienordnungen in 10 Arten (133). Zubereitet wird die "Hellabrunner Mischung" durch Auflösen von 500 mg Xylazin-Trockensubstanz in 4 ml Ketavet^R (= 400 mg Ketamin HCl). Das entspricht einer Konzentration von ca. 125 mg Xylazin und 100 mg Ketamin pro ml Lösung, die, kühl gelagert, über ein Jahr stabil ist (131, 133). Da es bei der Wildtieranästhesie nicht möglich ist, die Tiere vor dem Eingriff zu wiegen, erfolgt die Dosierung nach dem Schätzwicht. Die Angaben der Richtdosierungen werden deshalb in ml/Alttier bzw. Jungtier gemacht. Ausführliche Hinweise über die Dosierungen bei den einzelnen Tierarten sind bei WIESNER und V. HEGEL (133) angegeben. Der Xylazin-Anteil ist in dieser Kombination relativ hoch. Die Herz-Kreislauf-Depression und die Gefahr der Tympanie beim Wiederkäuer sind bei diesem Mischungsverhältnis insbesondere bei langer Anästhesiedauer erhöht (57). Als unzureichend erweist sich die Wirkung der "Hellabrunner Mischung" bei Sambahirschen und Wildboviden wie Gaur, Wisent und Bison. Die Dauer des chirurgischen Toleranzstadiums wird mit 45 bis 60 min angegeben (131, 133).

2.1.4.2 Additiva - Hyaluronidase

Das Enzym Hyaluronidase hebt die Zellverbände durch Abbau der Hyaluronidase auf. Dadurch wird die Ausbreitung und Resorption von injizierten Substanzen auch in schlecht durchblutetem Gewebe beschleunigt. Die Wirkung tritt somit schneller ein (86). HATLAPA und WIESNER (44) empfehlen einen Zusatz von 150 I.E. Hyaluronidase zu 5 ml Injektionsvolumen.

2.2 Antagonisierung

2.2.1 Alpha-adrenerge Rezeptoren - Agonisten und Antagonisten

Noradrenalin, ein Katecholamin, wirkt in sympathischen, postganglionären Nervenendigungen als Neurotransmitter. Die Synthese, Speicherung und Freisetzung erfolgt in adrenergen Neuronen präsynaptisch.

Die Wirkung von Katecholaminen kommt nach einer Theorie von AHLQUIST (4) über eine Stimulation von α - und β -Rezeptoren in den Erfolgsorganen zustande. Gestützt wird diese Theorie durch Untersuchungen mit Verbindungen, die eine spezifische Affinität zu den verschiedenen Rezeptoren haben und blockierend (Antagonisten) bzw. stimulierend (Agonisten) wirken (9).

Die pharmakologische Unterscheidung der α -adrenergen Rezeptoren in α_1 und α_2 basiert ebenfalls auf der Bindung spezifischer Antagonisten bzw. Agonisten (73, 117).

Funktionell wirken α_2 -Rezeptoren präsynaptisch über einen negativen Rückkoppelungsmechanismus regulierend auf die Freisetzung von Noradrenalin. Stimulation der α_2 -Rezeptoren (z.B. durch Noradrenalin selbst) hemmt die weitere Freisetzung von Noradrenalin, Blockade durch Antagonisten verstärkt die Freisetzung von Noradrenalin

an der präsynaptischen Membran. Im Gehirn lokalisierte α_2 -Rezeptoren haben ebenfalls regulierende Wirkung auf die Noradrenalinfreisetzung; so wird bei Stimulation der Noradrenalinumsatz gehemmt, bei Blockade gesteigert (22, 33). Die Erregung von α_1 -Rezeptoren führt postsynaptisch, im Fall der glatten Muskulatur als Erfolgsorgan, zu Kontraktion (9, 73).

Allerdings ist das Zusammenspiel zwischen α_1 - und α_2 -Rezeptoren, deren Agonisten und Antagonisten im Organismus insgesamt komplizierter, da α_1 - und α_2 -Rezeptoren sowohl präsynaptisch als auch postsynaptisch nachgewiesen sind und speziell α_2 -Rezeptoren nicht alleine autoregulative Funktionen bei der Noradrenalinfunktion haben (73, 76). So sind α_2 -Rezeptoren ebenso an Nervenendigungen mit Acetylcholin als Neurotransmitter lokalisiert (9). An den neurosekretorischen Neuronen des Hypophysenhinterlappens wirken α_2 -Agonisten hemmend auf die Freisetzung von hypophysären Hormonen (76).

Weiterhin hemmen α_2 -Agonisten in bestimmten Gehirnarealen die Serotoninsekretion. Diese Wirkungen können durch α_2 -Antagonisten blockiert werden. An Blutzellen und glatten Muskelzellen der Gefäße finden sich ebenfalls α_2 -Rezeptoren (9, 73, 76).

Von Bedeutung ist die zentrale, sedative und analgetische Wirkung von α_2 -Agonisten wie z.B. Xylazin und Clonidin (51). Eine direkte Injektion von α_2 -Agonisten ins Rückenmark bewirkt eine tiefe Analgesie im Bereich der Rückenmarksnerven, wobei die analgetische Wirkung vergleichbar ist mit der von Opiaten (76, 91).

Nach RUCKEBUSCH und TOUTAIN (101) wird die Vormagentätigkeit beim Wiederkäuer zentral über α_2 -Rezeptoren gesteuert, wobei die Stimulation durch α_2 -Agonisten eine Lähmung der Vormagentätigkeit bewirkt. α_2 -Antagonisten (jedoch nicht α_1 -Antagonisten) heben eine bestehende Lähmung wieder auf.

So ist insgesamt die Wirkung von α -adrenergen Agonisten bzw. Antagonisten zum einen von ihrer Spezifität für α_1 - oder α_2 -Rezeptoren, zum anderen von der zahlenmäßigen Verteilung der Rezeptoren im Gewebe abhängig (4, 8, 46, 73, 76).

2.2.1.1 Beispiele für adrenerge Rezeptor-Agonisten bzw. -Antagonisten

	Agonisten	Antagonisten
α_1 -Rezeptoren	Phenylephrin	Prazosin
	Methoxamin	Phenoxybenzamin
	Noradrenalin	Phentolamin
	Adrenalin	Tolazolin
α_2 -Rezeptoren	Clonidin	Yohimbin
	Xylazin	Piperoxan
	Detomidin	Idazoxan
	Adrenalin	Tolazolin
	Noradrenalin	Phenoxybenzamin

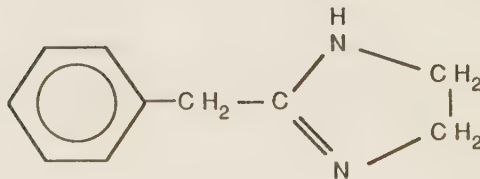
2.2.1.2 Lokalisation α_2 -adrenerger Rezeptoren und Wirkung von α_2 -Agonisten

Adrenerge Nervenendigungen:	Noradrenalinfreisetzung gehemmt
Herz-Kreislauf-System:	
Blutdruck	vorübergehender Anstieg, dann Abfall
Herzfrequenz	Bradykardie
Herz-Minuten-Volumen	Senkung
Glatte Gefäßmuskulatur	Kontraktion
Zentralnervensystem:	
Gehirn	Hemmung der Noradrenalin- und Serotoninfreisetzung
Magen-Darm-Trakt:	
Darm	Motilität gehemmt, Sekretion vermindert
Pansen	Lähmung der Vormagenmotorik
Hormonhaushalt:	
Insulin	Freisetzung gehemmt

2.2.2 Tolazolin

2.2.2.1 Chemische Eigenschaften

Chemisch ist Tolazolin ein 2-Benzyl-2-Imidazolin mit der Strukturformel:



Tolazolin

Das Hydrochlorid mit einem Schmelzpunktpunkt bei 174°C ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, löslich in Chloroform und schwer löslich in Äther und Äthylacetat. Das bitter schmeckende Salz weist als 2.5%ige wässrige Lösung einen pH-Wert zwischen 4.9 und 5.3 auf.

Tolazolin kann i.a., i.v., i.m. und s.c. verabreicht werden. Unter dem Markennamen Priscol^R ist es im Handel als Lösung (10 mg Tolazolin-HCl/ml Ampulle) erhältlich.

2.2.2.2 Allgemeines

Tolazolin wird in der Humanmedizin als durchblutungsförderndes Mittel bei unterschiedlichen, funktionellen, peripheren Gefäßstörungen (Raynaud'sche Krankheit oder

Erfrierungen (16)) sowie intraarteriell bei traumatisierten Extremitäten eingesetzt (18).

Bei neu- oder frühgeborenen Kindern mit pulmonalem Hochdruck und nachfolgendem Rechts-Links-Shunt spielt Tolazolin in der Behandlung des pulmonalen Vasospasmus eine Rolle (121).

Wegen seiner gefäßerweiternden Wirkung wird Tolazolin als Hilfsmittel bei der Angiographie peripherer Gefäße und der Niere (16) eingesetzt. In der Augenheilkunde kommt es bei Zirkulationsstörungen lokal zur Anwendung. Diagnostisch wurde früher Tolazolin als Testsubstanz für die Messung der Magensäureproduktion verwendet (31).

2.2.2.3 Wirkungsmechanismus

Imidazole haben ein weites Spektrum an pharmakologischen Wirkungen. Tolazolin wird als kurzzeitig wirksamer, kompetitiver α_2 -Rezeptor-Blocker beschrieben (31), hat aber auch agonistische Wirkung auf postsynaptische α_1 -Rezeptoren (103, 111). Chemisch ist Tolazolin strukturerwandt mit Histamin und hat histaminähnliche Wirkung (3, 135). Die Ansichten darüber, ob Tolazolin direkt die H_2 -Rezeptoren (135, 136) bzw. H_1 - und H_2 -Rezeptoren stimuliert (56, 61) oder indirekt über die Freisetzung von Histamin aus endogenen Histaminspeichern wirkt (61), gehen auseinander.

Tierartliche und gewebespezifische Unterschiede werden von allen Autoren herausgestellt. Zum Wirkungsspektrum von Tolazolin gehören noch parasymphomimetische Eigenschaften (3), sowie die Blockade von Serotonin-Wirkungen (31).

2.2.2.4 Pharmakokinetik und Toxikologie

Tolazolin wird nach parenteraler Applikation rasch absorbiert. Eine Umverteilung in das Fettgewebe erfolgt nicht. Ausgeschieden wird Tolazolin weitgehend unverändert mit Hilfe aktiver Sekretion über die Nierentubuli. Kumulation tritt demzufolge nur bei eingeschränkter Nierentätigkeit auf.

Die biologische Halbwertszeit beträgt beim Hund und beim Menschen ca. 2 Stunden (13). HSU et al. (55) berichten von einem Todesfall bei einem Schaf nach schneller i.v.-Injektion von 2 mg/kg Tolazolin. Die i.v.-Injektion sollte deshalb mindestens über die Dauer von einer Minute erfolgen. Bei Patienten mit Gastritis, peptischem Ulcus und Herzgefäßerkrankungen wird bei der Anwendung von Tolazolin zur Vorsicht geraten (31).

2.2.2.5 Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System

Intravenöse Injektion von Tolazolin bewirkt eine periphere Vasodilatation und eine Steigerung des Herz-Zeit-Volumens. Die daraus resultierende Blutdruckveränderung hängt vom jeweiligen Verhältnis beider Effekte ab (31). Bei der Katze wird in den meisten Fällen ein anhaltender Blutdruckabfall, beim Hund dagegen häufig ein Blutdruckanstieg gemessen. Nach intraarterieller Injektion fällt der Blutdruck ab (3, 121).

Durch die periphere Vasodilatation wird der Gefäßwiderstand herabgesetzt, der pulmonalarterielle Druck gesenkt und die Venenkapazität erhöht. Diese Wirkung wird zum einen als sympathomimetische (3), zum anderen als histaminähnliche Wirkung (31) interpretiert.

Auf das Herz wirkt Tolazolin stimulierend, die Herzfrequenz steigt an und das Herz-Zeit-Volumen wird größer (3). Nach initialer Injektion auftretende Arrhythmien wurden beim Hund und beim Menschen beobachtet (77).

Die positiv chronotrope Wirkung von Tolazolin wird zum einen als H_2 -Rezeptor-Stimulation vermittelt (135), zum anderen als indirekte Rezeptor-Stimulation durch freigesetztes Histamin (56) interpretiert. Nach AHLQUIST et al. (3) kann es sich auch um eine sympathomimetische Wirkung von Tolazolin handeln. Eine rein reflektorische Antwort auf den Abfall des peripheren Widerstandes wird ausgeschlossen.

2.2.2.6 Wirkung auf das Zentralnervensystem

Die Vormagentätigkeit bei den Wiederkäuern wird zentral über α_2 -Rezeptoren gesteuert. Xylazin als α_2 -Rezeptor-Agonist hemmt die Pansenmotorik. Tolazolin hebt diese Wirkung durch kompetitive Hemmung der α_2 -Rezeptoren auf und antagonisiert so die xylazinbedingte Tympanie (99, 101, 137).

Ebenfalls über α_2 -Rezeptoren verstärkt Tolazolin die Freisetzung von Noradrenalin im Gehirn und im Rückenmark. Bei Ratten wird eine erhöhte Dopamin-Konzentration im Gehirn unter Tolazolin-Einfluß nachgewiesen (33).

2.2.2.7 Wirkung auf die Atmung

Tolazolin alleine hat beim Schaf keinen Einfluß auf die Atemfrequenz (37). Die xylazinbedingte Tachypnoe wird allerdings aufgehoben (55).

ROMING stellt nach i.v.-Injektion von Tolazolin bei Xylazin-behandelten Rindern stets vertieftes Einatmen, zum Teil verbunden mit Husten, fest (98).

Der Einsatz von Tolazolin in der Humanmedizin beim Atemnotsyndrom Neugeborener aufgrund der vasodilatatorischen Wirkung in der Lungenstrombahn wurde bereits erwähnt.

2.2.2.8 Wirkung auf den Säure-Basen-Haushalt

ROMING et al. (100) stellen bei Xylazin-behandelten Rindern fest, daß der xylazinbedingte Abfall im arteriellen Sauerstoffpartialdruck durch Tolazolin aufgehoben wird. Ebenso wird der Kohlendioxidpartialdruck normalisiert. Der durch Xylazin erhöhte Base Excess wird nicht gesenkt, aber auf erhöhtem Niveau stabilisiert.

2.2.2.9 Sonstige Wirkungen von Tolazolin

Auf den Magen-Darm-Trakt hat Tolazolin einen acetylcholinähnlichen Effekte mit Hyperperistaltik, Kolik und Diarrhoe als Folge; über die Histaminwirkungskomponente wird die Magensäureproduktion angeregt. Beim Menschen wird von gastrointestinalen Blutungen, z.T. mit peptischem Ulcus, berichtet (3, 19).

Auf den Uterus von Katze, Kaninchen und Hund hat Tolazolin kontrahierende Wirkung. Weitere beschriebene Nebenwirkungen sind Haarsträuben, Angstgefühle und Schwindelanfälle (3).

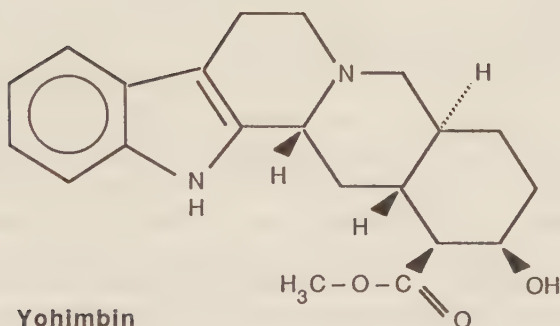
2.2.3 Yohimbin

2.2.3.1 Chemische Eigenschaften

Yohimbin ist ein Indol-Alkaloid, das in der Rinde von *Pausynistalia yohimbe*, einem bis zu 30 m hohen Baum in Westafrika, sowie in den Wurzeln von tropischen und subtropischen Rauwolfia-Gewächsen vorkommt. Die Synonyme für Yohimbin sind Quebrachin, Aphrodisin und Corynin. Es kommen zahlreiche Isomere vor, die in der chemischen Struktur mit dem Reserpin, einem Rauwolfia-Alkaloid, verwandt sind. Alle Yohimbin-Isomere sind gut lipidlöslich.

Chemisch handelt es sich um 17 -hydroxyyohimban-16 a-carboxylsäure-methylaether. Der Schmelzbereich liegt bei ca. 235°C (32).

Strukturformel:



2.2.3.2 Wirkungsmechanismus

Yohimbin ist ein spezifischer, kompetitiver Antagonist der präsynaptischen α_2 -Rezeptoren und wird in der Forschung zur Differenzierung und Charakterisierung der α -adrenergen Rezeptoren eingesetzt (46, 73, 116). Aufgrund der zahlreichen pharmakologischen Wirkungen von Yohimbin im Organismus ist der genaue Angriffsort im Nervensystem noch nicht eindeutig festgelegt.

Im peripheren und zentralen Nervensystem wird über die α_2 -Rezeptoren-Wirkung von Yohimbin die Freisetzung von Noradrenalin verstärkt und der Plasmanoradrenalinspiegel beim Menschen, Hund, Ratte und Kaninchen erhöht.

Gleichzeitig wird der Noradrenalinumsatz gesteigert. Die NoradrenalinKonzentration in Rattengehirnen sinkt (46).

Vergleichende Untersuchungen am Hund zur Wirkung von Yohimbin und der Serotoninvorstufe 5-Hydroxytryptophan auf die Verhaltensweise und das Herz-Kreislauf-System ergeben Ähnlichkeiten, so daß ein gemeinsamer Angriffspunkt an Serotoninrezeptoren angenommen werden kann (106). Nach LAMBERT et al. (72) ist Yohimbin ein kompetitiver Antagonist von Serotonin im ZNS und hat nur gering hemmende Wirkung auf die Monoamino-Oxidase, die Cholinesterase und cholinerge Rezeptoren. Yohimbin steigert den Dopaminumsatz im Gehirn von Ratten durch direkte Blockade der zentralen dopaminergen Rezeptoren. Damit wird der negative 'feed back'-Mechanismus an Dopamin-Autorezeptoren gehemmt (126).

Beim Menschen bewirkt Yohimbin cholinerge Reaktionen wie Schweißproduktion und Salivation (49). In zahlreichen in vitro-Versuchen und pharmakologischen Versuchsanordnungen sind weitere, z.T. dosisabhängige und gewebespezifische Angriffspunkte von Yohimbin im Organismus entdeckt worden, die zum Verständnis des Wirkungsspektrums beitragen. So hat Yohimbin in hoher Konzentration eine α_1 -Rezeptor-antagonistische (21) und lokalanästhetische Wirkung (32).

2.2.3.3 Pharmakokinetik und Toxikologie

Die Pharmakokinetik ist nur unzureichend untersucht. 10 mg/kg Yohimbin bei Mäusen i.p. injiziert, haben eine Eliminationshalbwertszeit von 6 Stunden aus dem Gehirn und 12 Stunden aus dem Blut. Die LD_{50} bei Mäusen beträgt 40 mg/kg KG Yohimbin s.c.. Die Tiere sterben unter extremer Sensibilität gegenüber Umweltreizen (32).

2.2.3.4 Wirkung auf das Zentralnervensystem

Yohimbin durchdringt nahezu vollständig die Blut-Gehirn-Schranke. Injiziert man Yohimbin bei Katzen und Hunden i.v. oder i.p. in einer Dosis von 0.5 - 3 mg/kg KG, so zeigen die Tiere deutliche Verhaltensänderungen wie zunehmende Unruhe, Hypermotorik und übertriebene Reaktionen auf Umweltreize. Ähnliches, verbunden mit Angstgefühlen und Schlaflosigkeit, wird vom Menschen berichtet. Im Zusammenhang mit diesem Verhalten treten Änderungen in der Erregbarkeit des Mesencephalon, dem limbischen System und in anderen subcorticalen Gehirnarealen auf. Epileptiforme Entladungen, bis hin zu klinisch manifesten Anfällen bei vorgeschädigten Tieren werden beobachtet (37, 49).

Beim Rind bewirkt die i. v. - Injektion von 0.25 bis 0.375 mg/kg KG eine leichte Sedation und Anorexie (62).

2.2.3.5 Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System

Yohimbin antagonisiert zentral blutdrucksenkende Substanzen wie Clonidin (32).

Die experimentellen Ergebnisse über die Blutdruckveränderungen beim Tier variieren je nach Versuchsanordnung und Tierart. Beim wachen Tier wird meist ein Anstieg des Blutdruckes und der Herzfrequenz, beim anästhesierten Tier dagegen ein Blutdruckabfall gemessen (32, 36). Yohimbin hat nur eine geringe direkte Wirkung auf das Herz. Am isolierten Hundeherz können bei direkter Applikation keine Veränderungen festgestellt werden. Bei gleichzeitiger Sympathikusreizung wird allerdings ein signifikanter Anstieg in der Herzfrequenz erzielt (123). GERSHON und LANG (29) stellen mit 0.5 mg/kg KG Yohimbin bei wachen Hunden und Schafen einen Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks fest, verbunden mit Unruhe, Diarrhoe, Salivation und Hyperventilation, wobei die Veränderungen beim Schaf nicht so ausgeprägt sind.

Die Wirkungen auf das periphere Gefäßsystem hängen u.a. von der Verteilung der α -adrenergen Rezeptoren ab. So werden in Venen, im Vergleich zu Arterien, vermehrt α_2 -Rezeptoren festgestellt. Die verstärkt in Venen wirksame vasodilatatorische Wirkung von Yohimbin als α_2 -Rezeptor-Antagonist wird so verständlich (32, 102).

2.2.3.6 Wirkung auf die Atmung

Yohimbin hat nur eine geringfügig stimulierende Eigenwirkung auf die Atmung (2). Bekannt ist jedoch eine atemstimulierende Wirkung nach atemdepressiven Substanzen wie Clonidin und Xylazin (36).

2.2.3.7 Sonstige Wirkungen und klinische Verwendung

Yohimbin hat, alleine appliziert, keine Wirkung auf die Pansenmotorik, antagonisiert jedoch die Vormagenlähmung durch α_2 -Agonisten wie Xylazin (36, 120).

Bis 1973 war eine Mischung aus Yohimbin, Methyltestosteron und einer Vorstufe von Strychnin (nux vomica) unter dem Handelsnamen AfrodexTM in Amerika erhältlich. Sie sollte durch zentrale Reflexsteigerung und vermehrte Venenfüllung organische und psychische Impotenz beheben. Da sich aber nur die Nebenwirkungen wie Übelkeit, Nervosität und Tachykardie als klinisch manifest erwiesen, und die Hauptwirkung sich als Placebo-Effekt herausstellte, wurde das Mittel vom Markt genommen.

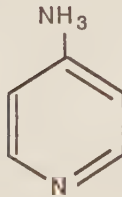
Yohimbin wird zur Antagonisierung der Xylazin- bzw. Xylazin/Ketamin-Anästhesie bei zahlreichen Spezies eingesetzt. Bei Katzen verkürzt Yohimbin nach alleiniger Ketamin-Anästhesie signifikant die Aufwachzeit. Die Zeit bis zum Erlangen des vollen Bewußtseins wird jedoch nicht verkürzt (43). Beim Rhesusaffen (78) und beim Grauwolf (69) antagonisiert Yohimbin die Ketamin-Anästhesie nur unzureichend bzw. überhaupt nicht.

2.2.4 4-Aminopyridin

2.2.4.1 Chemische Eigenschaften

4-Aminopyridin, eine Base mit einem pK_a -Wert von 9.1, ist gut in Wasser löslich. Bei physiologischem pH-Wert liegt die Verbindung nahezu vollständig dissoziiert vor und geht bei ansteigendem pH-Wert in die lipidlösliche, nicht-ionisierte Form über (90).

Chemisch handelt es sich um 1,4-Diazabenzol mit der Strukturformel:



4-Aminopyridin

2.2.4.2 Wirkungsmechanismus

Die lipidlösliche Form von 4-Aminopyridin blockiert die K^+ -Kanäle in erregbaren Zellmembranen. Das führt durch Hemmung des K^+ -Ausstroms zu einer verzögerten Repolarisation und damit zu einer Verlängerung der Aktionspotentiale.

Zusammen mit der Blockade der K^+ -Kanäle verstärkt 4-Aminopyridin durch einen direkten Angriff auf die Ca-Kanäle bzw. aufgrund des verlängerten Aktionspotentials den Ca^{2+} -Ionen-Einstrom in die Zelle (12, 23, 90).

4-Aminopyridin verstärkt so die Neurotransmitterfreisetzung an Synapsen im Gehirn und Rückenmark, an autonomen Ganglien und an motorischen Endplatten. Die Substanz wirkt sowohl an cholinergen als auch an adrenergen sowie stimulierenden und hemmenden Nervenendigungen (2, 12, 23). An motorischen Endplatten erhöht 4-Aminopyridin die Muskelkontraktion, zum einen durch erhöhte Acetylcholinfreisetzung, zum anderen durch vermehrte Ca^{2+} -Verfügbarkeit in der Zelle (90).

JOHNS et al. (59) schließen aufgrund von Untersuchungen am Vas deferens des Kaninchens eine verstärkte Freisetzung von Noradrenalin an den Synapsen durch α -adrenerge Blockade aus. 4-Aminopyridin kann also nicht als spezifischer α -Rezeptor-Antagonist bezeichnet werden.

2.2.4.3 Pharmakokinetik und Toxikologie

Beim Menschen erfolgt nach i.v.-Injektion eine rasche Umverteilung im Organismus. Hohe Konzentrationen werden im Speichel gemessen. 4-Aminopyridin wird nach 24 Stunden nahezu vollständig aktiv über die Niere ausgeschieden. Metaboliten können auch nach Applikation hoher Dosen nicht nachgewiesen werden.

Beim Menschen verursacht eine Dosis von über 0.6 mg/kg KG neuroexzitatorische Erscheinungen (63, 124).

Beim Pferd führen 2-3 mg/kg KG zu schweren Krämpfen und Todesfällen (64).

2.2.4.4 Wirkung auf das Zentralnervensystem

4-Aminopyridin passiert nahezu vollständig die Blut-Hirn-Schranke und wirkt stimulierend auf das ZNS. Einige der Nebenwirkungen sind bei zahlreichen Säugetier-spezies und Vögeln Übererregbarkeit, Muskeltremor, Krämpfe, allgemeine Unruhe und beim Menschen Angstge-fühle (23, 64, 74).

2.2.4.5 Wirkung auf die Atmung

4-Aminopyridin verstärkt dosisabhängig die Nervus phre-nicus-Aktivität und erhöht so die Atemtätigkeit (64). Die Atmung wird zentral stimuliert, vermutlich über einen cholinergen Wirkungsmechanismus (90). Nach SIA und ZANDSTRA (113) hebt 4-Aminopyridin in einer Dosis von 0.3 mg/kg KG beim Menschen die Atemdepression durch Fentanyl auf.

2.2.4.6 Wirkung auf Herz und Kreislauf

Dosisabhängiger Blutdruckanstieg, Erhöhung der Herzfre-quenz, Anstieg der Herzkontraktilität und des Herzmi-nutenvolumens werden nach i.v.-Injektion von 4-Amino-pyridin beschrieben. Die Wirkung wird erklärt durch eine erhöhte Neurotransmitter-Freisetzung an sympathi-schen Nervenendigungen und durch eine direkte positiv-inotrope Wirkung am Herzmuskel (11, 24, 78).

2.2.4.7 Sonstige Wirkungen und klinischer Einsatz

Durch 4-Aminopyridin werden im Organismus noch weitere Ca^{2+} -abhängige, physiologische Vorgänge beeinflusst wie vermehrte Freisetzung von Hormonen aus Ratten-Hypophy-sen-Zellen und Insulin aus isolierten Langerhans'schen Zellen.

Antibiotika, die die Erregungsübertragung an motorischen Nervenendigungen hemmen (z.B. Aminoglykoside, Polymyxine), werden in dieser Wirkung durch 4-Aminopyridin antagonisiert (90). Die Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien (z.B. Curare) wird durch 4-Aminopyridin aufgehoben (24).

Therapeutisch genützt wird die Substanz bei allen Störungen der neuromuskulären Übertragung, z.B. bei der Alzheimer Krankheit, dem Eaton-Lambert-Syndrom und der Myasthenia gravis (1, 90).

Zur Antagonisierung der Botulinustoxine, die die Freisetzung von Acetylcholin an den motorischen Endplatten hemmen, wird 4-Aminopyridin therapeutisch eingesetzt (64, 114).

Ursprünglich wurde 4-Aminopyridin 1963 als "chemische Vogelscheuche" eingesetzt, da es bei Vögeln Verhaltensänderungen im Sinne von Desorientierung und Erregung hervorruft (74).

AGOSTON et al. (2) beschreiben beim Menschen, daß mit 4-Aminopyridin die Aufwachphase nach einer Ketanest-Anästhesie deutlich verkürzt wird. Dieser Befund wird durch MARTINEZ-AQUIRRE (81, 82) bei Kindern und beim Affen für die Ketamin-Diazepam-Anästhesie bestätigt. Bei der Ketamin-Diazepam-Anästhesie wirkt 4-Aminopyridin besonders auf die Erholungsphase verkürzend (12, 74, 122).

2.2.5 Literaturübersicht

Über den Einsatz der Antagonisten Tolazolin (Tol), Yohimbin (Yoh) und Yohimbin mit 4-Aminopyridin (Yoh + 4-AP) beim Wiederkäuer.

Tiere	Anästhesie	Antagonist mg/kg	Bemerkungen	Literatur
Rothirsch	Xyl+Ket	Yoh (0,2-0,25) Yoh + 4-AP (0,125-0,2) (0,3-0,4) 4-AP (0,3)	Yoh alleine gute Wirkung, nach 20 Minuten volles Reaktionsvermögen Bei Kombination schnelles Aufstehen. Es treten Konvulsionen auf sehr unterschiedliche Wirkung	(83) (79)
Maultierhirsch	Xyl+Ket bzw. Xyl	Yoh (0,125-0,188)	Rasches Aufstehen, jedoch noch Stunden schläfrig, xylazin-bedingte Sedation aufgehoben.	(57) (58)
Weißwedelhirsch	Xyl+Ket bzw. Xyl	Yoh (0,1-0,68)	Rasches Aufstehen, dann für 1-2 Stunden leicht sediert. Ab 0,68 keine Wirkungssteigerung.	(53) (85) (125)
	Xyl+Ket	Tol (2-4)	Tiere laufen nach 9-13 Minuten, noch für ca. 30 Minuten leicht sediert. HF steigt signifikant an Atemtiefe nimmt zu, AF nicht.	(68)
Elch Maultierhirsch Weißwedelhirsch	Xyl	Yoh + 4-AP (0,15-0,26) (0,29)	Tiere laufen nach 1-24 Minuten. Elch nach 40-60 Minuten volles Reaktionsvermögen. HF steigt an.	(94)
Wapitihirsch	Xyl	Yoh + 4-AP (0,15) (0,3-0,35)	Tiere stehen signifikant schneller auf als Anästhesiekontrollgruppe HF und AF steigen an. Bei 0,35 mg/kg 4-AP Muskeltremor	(95)

Fortsetzung zu 2.2.5

Tiere	Anästhesie	Antagonist mg/kg	Bemerkungen	Literatur
Dickhornschaf	Xyl	Yoh (0,18)	Rasches Aufstehen -dann noch für Stunden schläfrig.	(58)
Lana	Xyl	Yoh + (0,125) 4-AP (0,3)	Nach 11 Minuten Stehen ,nach 35 Minuten volles Reaktionsvermögen.HF und AF steigen an. Doxapram ineffektiv.	(94)
Rind	Xyl	Yoh (0,25)	Xylazin-bedingte Bradykardie, Pansenlähmung und Vormagenlähmung aufgehoben,Anästhesiedauer nicht verkürzt.	(62) (118)
		Tol (0,2-1,5)	Aufstezeit gegenüber Vergleichsgruppe signifikant verkürzt. Sofort bei vollem Bewußtsein. HF steigt an. AF im allgemeinen unverändert,Pansemotorik setzt sofort ein.	(101) (99)
				(98) (36)
Schaf	Xyl	Yoh (0,2)	Xylazin-bedingte Tachypnoe Bradykardie und Pansenlähmung aufgehoben. Todesfall bei 0,8 mg/kg i.v. Aufwachzeit ist verkürzt . Pansemotorik und Atemfrequenz wird rasch normalisiert. Gut bei Xyl Überdosierung. Aufwachzeit im Vergleich zu Yoh nicht kürzer. Todesfall nach schneller i.v. Injektion von 2 mg/kg.	(137) (55)
		Tol (2)		

Xyl = Xylazin
 Ket = Ketamin
 HF = Herzfrequenz
 AF = Atemfrequenz

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, die α_2 -Antagonisten Tolazolin und Yohimbin sowie die Kombination Yohimbin mit 4-Aminopyridin in ihrer Wirkung auf die Xylazin/Ketamin-Anästhesie "Hellabrunner Mischung" an im Zoo gehaltenen Wildwiederkäuern zu untersuchen.

Dabei wird im Tierpark die Aufwachphase nach Antagonisierung zusammen mit klinisch erfaßbaren Parametern unter Praxisbedingungen untersucht. Um Aussagen über den Verlauf und die Wirkungsdauer der Anästhesie ohne Antagonisierung machen zu können, werden Schafe (im Zoo gehaltene Arten) mit der "Hellabrunner Mischung" anästhesiert und klinisch beobachtet. In diesem Zusammenhang wird der Einfluß der Injektionsstelle auf den Anästhesieverlauf und die Dauer herausgestellt.

Begleitend dazu werden physiologische Veränderungen im Herz-Kreislauf- und Atmungssystem während der Anästhesie mit "Hellabrunner Mischung" und nach der Antagonisierung in einer experimentellen Untersuchung an Schafen (ebenfalls im Zoo gehaltene Arten) aufgezeigt.

3.2 Untersuchungsgut und Methoden

3.2.1 Medikamente

In den Untersuchungen kommen folgende Medikamente zur Anwendung:

Zur Anästhesie:

Xylazin (Rompun ^R):	500 mg Trockensubstanz (Bayer)
Ketamin (Ketavet ^R):	1 ml Lösung enthält 100 mg Ketaminhydrochlorid (Parke-Davis)
Hyaluronidase (Kinetin ^R):	eine Ampulle enthält 150 I.E. Hyaluronidase (Schering)
"Hellabrunner Mischung":	500 mg Xylazin Trockensubstanz (Rompun ^R) + 4 ml Ketamin (Ketavet ^R) (ca. 125 mg Xylazin und 100 mg Ketamin/ml Lösung)

Zur Antagonisierung:

Tolazolin:	1 ml Lösung enthält 100 mg Tolazolin (Reinsubstanz; Ciba Geigy)
Yohimbin:	1 ml Lösung enthält 10 mg Yohimbin (Tabletten; Kali-Chemie)
4-Aminopyridin:	1 ml Lösung enthält 10 mg 4-Aminopyridinhydrochlorid (Merck, Katalog Nr. 801111)

Zu den Versuchsvorbereitungen:

Alfentanil (Rapifen ^R):	0,5 mg/ml Alfentanil-1 Ampulle = 10 ml (Janssen)
Etomidat konz.:	125 mg/ml (Janssen)

3.2.2 Versuchsplan

Die Untersuchung gliedert sich in drei Teile (Untersuchungsreihe A, B und C), wobei in allen Untersuchungsreihen die Tiere mit der "Hellabrunner Mischung" anästhesiert werden. Die Dosierung der Anästhetikakombination richtet sich nach den Angaben von WIESNER und von HEGEL (133) und wird, gemäß dem Vorgehen im Tierpark, nach dem Schätzwicht der Tiere vorgenommen. Die Antagonisten werden nach der gewogenen Körpermasse dosiert.

Untersuchungsreihe A

Klinische Untersuchungen im Tierpark über den Anästhesieverlauf und die Aufwachphase

Tiere: Wildwiederkäuer

Antagonisten:

- Cervidae

- Tolazolin

- Caprinae

- Yohimbin

- Antilopinae

und - Yohimbin mit

- Bovinae

4-Aminopyridin

- Camelidae

Untersuchungsreihe B

Klinische Untersuchungen über Anästhesieverlauf und -dauer ohne Antagonisierung mit dem Vergleich der Injektionsstellen

Tiere: Schafe unterschied-

licher Rassen

Gruppe I: Anästhetikainjektion in die Halsmuskulatur

Gruppe II: Anästhetikainjektion in die Oberschenkelmuskulatur

Untersuchungsreihe C

Experimentelle Untersuchungen zu Herz-Kreislauf- und Atemparametern während der Anästhesie und nach Antagonisierung

Tiere: Schafe unterschiedlicher Rassen

Antagonisten:

Gruppe I: - Tolazolin

Gruppe II: - Yohimbin mit
4-Aminopyridin

Gruppe III: - ohne Antagonisierung

3.2.3 Untersuchungsreihe A

Klinische Untersuchungen im Tierpark

3.2.3.1 Tiere

Die Untersuchungen an insgesamt 63 im Zoo gehaltenen Wildwiederkäuern erstreckten sich über den Zeitraum von Juni 1986 bis August 1987. Die Anästhesien werden, im Rahmen der tierärztlichen Betreuung der Tiere, sowohl in den Gehegen als auch in den Ställen durchgeführt. Indikationen sind Klauenkorrekturen, Umsetzen in andere Gehege, Verladen zum Transport, Behandlung von Verletzungen bzw. routinemäßige Gesundheitskontrollen. Die Tiere sind im Einzelnen in den Ergebnistabellen 1 A, sowie 1 B aufgeführt.

Nachfolgend die Anzahl $n = ()$ der untersuchten Tiere in Untersuchungsreihe A:

Cervidaeae	(12)	- Axishirsch (<i>Axis axis</i>)	(1)
		- Damhirsch (<i>Dama dama</i>)	(6)
		- Elch (<i>Alces alces</i>)	(4)
		- Milu (<i>Elaphurus davidianus</i>)	(1)
Caprinae	(41)	- Markhor (<i>Capra falconeri</i>)	(9)
		- Steinbock (<i>Capra ibex</i>)	(11)
		- Gemse (<i>Rupicapra rupicapra</i>)	(10)
		- Bezoarziege (<i>C.aegagrus cretica</i>)	(1)
		- Damaraziege (<i>C.aegagrus hircus</i>)	(3)
		- Schwarzkopfschaf (<i>Ovis ammon aries</i>)	(3)
		- Zackelschaf (<i>Ovis ammon aries</i>)	(3)
Antilopinae	(7)	- Mhorrgazelle (<i>Gazella d.mhorrr</i>)	(6)
		- Buntbock (<i>Damaliscus d.dorcas</i>)	(1)
Bovinae	(2)	- Dahomee Rind	(1)
		- Fleckviekreuzung	(1)
Camelidae	(1)	- Alpaka (<i>Lama guanicoe pacos</i>)	(1)

3.2.3.2 Durchführung der Anästhesie

Für die Distanzimmoabilisation wird die Anästhetika-Kombination "Hellabrunner Mischung" verwendet. Injiziert wird intramuskulär mit Hilfe des Blasrohrs bzw. des Blasrohrgewehres. Jedem Pfeil werden 150 I.E. Hyaluronidase (Kinetin^R) zugesetzt.

Aus ballistischen Gründen wird das Gesamtvolumen mit physiologischer Kochsalzlösung auf 2 ml (Blasrohr) bzw. 3 ml (Blasrohrgewehr) aufgefüllt. Die Dosierungen der "Hellabrunner Mischung" richten sich nach den Veröffentlichungen von WIESNER und HEGEL (133), in denen Dosisangaben in ml/Tier nach dem Schätzwert aufgeführt sind. Die verwendeten Dosierungen sind im Einzelnen in der Ergebnistabelle 1 A angegeben.

Nötige Nachdosierungen werden ebenfalls durch Distanzinjektion der "Hellabrunner Mischung" vorgenommen. Verlängerung der Anästhesie in Einzelfällen erfolgt durch Injektion von Ketamin (Ketavet^R) nach Wirkung.

Die Wahl der Injektionsstelle bzw. der Beschußzone hängt von der, aus der Ferne zu beurteilenden Bemuskulung des Halses und der Oberschenkelmuskulatur sowie von der Schußposition des Schützen ab.

3.2.3.3 Antagonisierung

Als Antagonisten werden, dem Zufall zugeordnet

- Tolazolin (5 mg/kg) oder
- Yohimbin (0.25 mg/kg) oder
- Yohimbin (0.25 mg/kg) mit 4-Aminopyridin (0.5 mg/kg) verwendet.

Die Richtdosis für die Antagonisten wird nach Wirkung in Untersuchungsreihe A abgewandelt. Dosisangaben sind im Ergebnisteil, Tabelle 1 B, und unter 5.1.5.1 aufgeführt. Die Injektion von Tolazolin erfolgt langsam über mindestens eine Minute i.v., Yohimbin und 4-Aminopyridin werden in getrennten Spritzen i.v. appliziert, da die beiden Substanzen in diesen Konzentrationen nicht mischbar sind.

Yohimbin alleine wird ebenfalls i.v. injiziert.

3.2.3.4 Versuchsablauf

Den Tieren wird, bis auf Einzelfälle, in denen es technisch nicht möglich ist, 24 Stunden vor der Anästhesie das Futter entzogen. Wasser steht immer ad libitum zur Verfügung.

Mit dem Blasrohr bzw. mit dem Blasrohrgewehr werden die Tiere durch i.m.-Distanzinjektion anästhesiert. Während der Anästhesie werden die Herzfrequenz, die Atemfrequenz und, wo es der Behandlungsablauf zuläßt, die Körpertemperatur gemessen und venöse Blutproben entnommen. Die Meßabstände in der Anästhesiephase betragen 5 Minuten.

Die Tiere werden in Allgemeinanästhesie gewogen. Unmittelbar nach Ende des Eingriffes am Tier erfolgt die Injektion der Antagonisten in die Vena jugularis. Nach Antagnoisteninjektion wird jedes Tier bis zum Erlangen der vollen Reaktionsfähigkeit, mindestens jedoch eine Stunde, beobachtet.

Die Messung der Herzfrequenz, Körpertemperatur sowie die Entnahme der Blutproben erfolgt nach Antagonisierung im einminütigen Abstand, nur so lange bis das Tier selbständig den Kopf hebt.

3.2.3.5.2 Berührungsreflexe

Als Berührungsreflexe werden Lidreflex, Ohrreflex, Zwischenzehenreflex und Hautsensibilität geprüft.

- Der Lidreflex wird durch Berühren der Augenlider mit den Fingerspitzen ausgelöst. Als positive Reaktion gilt ein Lidschlag bzw. das Zusammenkneifen der Augenlider.
- Der Ohrreflex wird durch leichtes Berühren der Ohrmuschelinnenseiten mit dem Finger, oder einer Pinzette, ausgelöst. Bewegen der Ohrmuschel oder Kopfschütteln sind positive Reaktionen.
- Der Zwischenzehenreflex ist dann positiv, wenn das Tier nach starkem Kneifen mit Daumen und Zeigefinger im Zwischenklauenspalt die Gliedmaße sofort zurückzieht.
- Hautsensibilität wird mit leichten Nadelstichen am Rücken, Anus und Kronsaum geprüft. Als positiv wird Zucken an den entsprechenden Stellen bzw. Zurückziehen der Extremität gewertet.

3.2.3.5.3 Dem Willen unterworfenen Reaktionen

Registriert wird das Öffnen der Augen sowie das Heben des Kopfes ohne äußeren Antrieb. Der erste Aufstehversuch, ebenfalls ohne Hilfe, wird aufgezeichnet. Das Tier wird erst als sicher stehend registriert, wenn es von alleine ohne Einknicken in den Extremitäten, Umfallen oder Schwanken stehen kann. Ein zielbewußter, koordinierter Gang ohne Umfallen gilt als sicheres Laufen. Die volle Reaktionsfähigkeit gilt dann als erreicht, wenn das Tier aufmerksam seine Umwelt registriert, Kontakt zu Artgenossen aufnimmt, nach Futter sucht und bei Annäherung Fluchtverhalten zeigt.

3.2.3.5.4 Analgesie

Geprüft wird die Analgesie durch Kneifen in die Ohrmuschel. Als positiv bzw. volle Analgesie wird das Fehlen von Schmerzreaktionen gewertet.

3.2.3.5.5 Muskelrelaxation

Lassen sich die Gliedmaßen und der Unterkiefer ohne Widerstand passiv bewegen bzw. Öffnen, ist die Relaxation voll ausgeprägt, also positiv.

3.2.3.5.6 Herz-Kreislauf-System

Bei den klinischen Untersuchungen wird die Herzfrequenz durch Auskultation ermittelt.

3.2.3.5.7 Atmungssystem und Blutgasanalyse

Die Atemfrequenz ergibt sich aus dem Auszählen der Thoraxbewegungen. Zur Blutgasanalyse siehe Untersuchungsreihe C unter 3.2.5.6.4 .

3.2.3.5.8 Temperatur

Die Temperatur wird rektal mit einem Digital-Maximum-Thermometer (Meditherm MBO) gemessen.

3.2.3.5.9 Besonderheiten

Darunter sind alle Beobachtungen während der Anästhesie und Aufwachphase wie Salivation, Vokalisation, Exzitationen, Tremor und das Verhalten gegenüber Artgenossen aufgeführt.

3.2.4 Untersuchungsreihe B

Anästhesie ohne Antagonisierung

3.2.4.1 Tiere

Die Untersuchungen werden an insgesamt 14 ausgewachsenen Schafen unterschiedlicher Kondition, beiderlei Geschlechts vorgenommen. Es handelt sich um zufällig ausgewählte, europäische und afrikanische Schafarten, die in Zoos gehalten werden.

Gefüttert wird Gras, Heu und pelletiertes Wiederkäuerfutter. Nachfolgend die Angaben der Arten mit der Anzahl $n = ()$:

Camerunschaf (4), afrikanisches Schwarzkopfschaf (7), Merinoschaf (3). Das Gewicht der Tiere liegt zwischen 30 und 82 kg.

3.2.4.2 Durchführung der Anästhesie

3.2.4.2.1 Medikamente und Dosierung

Die Anästhesie wird in Anlehnung an Untersuchungsreihe A durchgeführt. Verwendet wird die Anästhetikakombination "Hellabrunner Mischung" mit Zusatz von 150 I.E. Hyaluronidase (Kinetin^R) pro Tier. Das Injektionsvolumen beträgt 2 ml pro Tier. Die Dosierung erfolgt nach den Angaben von WIESNER und von HEGEL (133) und wird ebenfalls nach dem Schätzwert vorgenommen. Dosierungsangaben sind im Ergebnisteil unter 5.2.1 aufgeführt.

3.2.4.2.2 Anästhetika-Injektionsstellen

Unterteilt wird in zwei Gruppen, wobei die Injektion der "Hellabrunner Mischung" randomisiert in die Halsmuskulatur oder in die Oberschenkelmuskulatur erfolgt. Injiziert wird per Hand intramuskulär.

Anzahl der Tiere pro Gruppe n = ():

Gruppe I (n = 7): In die Halsmuskulatur, cranial der Spina scapulae in den Muskelbauch der Pars cervicalis des M. trapezius

Gruppe II (n = 7): In die Oberschenkelmuskulatur, ventral des Sitzbeinhöckers in die Muskelmasse des M. gluteo biceps.

3.2.4.3 Versuchsablauf

Den Tieren wird 24 Stunden vor Anästhesiebeginn das Futter entzogen. Wasser steht ad libitum zur Verfügung. Die Versuche werden im Stall durchgeführt. Nach Anästhetikain-Injektion wird der Verlauf der Anästhesie und die Aufwachphase bis zum sicheren Laufvermögen protokolliert.

3.2.4.4 Meßparameter

Der Anästhesieverlauf und die Aufwachphase werden nach folgendem Schema festgehalten:

1) Anästhesie

- | | |
|-------------------|--|
| - Niedergehen | Minuten nach Anästhetika-Injektion bis zum Verlust des Stehvermögens |
| - Anästhesiedauer | Minuten ab dem Niedergehen bis zum ersten selbständigen Kopfheben |
| - Anästhesietiefe | Kriterien wie in Versuchsreihe A |

2) Aufwachphase

- | | |
|--------------------|---|
| - Erstes Kopfheben | Minuten nach dem Niedergehen bis zum ersten selbständigen Kopfheben |
| - Sicheres Stehen | Minuten nach dem Niedergehen bis zum sicheren, selbständigen Stehen |
| - Sicheres Laufen | Minuten nach dem Niedergehen bis zum sicheren, koordinierten Laufen |

3.2.5 Untersuchungsreihe C

Experimentelle Untersuchungen

3.2.5.1 Tiere

Die Untersuchungen werden an insgesamt 14 ausgewachsenen Schafen unterschiedlicher Kondition beiderlei Geschlechts durchgeführt. Es handelt sich um zufällig ausgewählte, europäische und afrikanische Schafarten, die in Zoos gehalten werden.

Nachfolgend die Arten mit der Anzahl $n = ()$:

Merinoschaf (1), afrikanisches Schwarzkopfschaf (9), Zackelschaf (1), Skuddenschaf (1), Camerunschaf (1). Das Gewicht der Tiere liegt zwischen 18 und 82 kg. Haltung und Fütterung der Tiere entspricht den unter Versuchsreihe B gemachten Angaben.

Wegen organisatorischer Schwierigkeiten in der Tierbeschaffung können die Versuche in den Gruppen I, II und III nicht parallel durchgeführt werden.

3.2.5.2 Durchführung der Anästhesie

Die Anästhesie wird in Anlehnung an Untersuchungsreihe A durchgeführt. Verwendet wird die Anästhetikakombination "Hellabrunner Mischung" mit Zusatz von 150 I.E. Hyaluronidase (Kinetin^R) pro Tier. Das Injektionsvolumen beträgt jeweils 2 ml pro Tier. Die Injektion erfolgt mit der Hand intramuskulär in die Oberschenkelmuskulatur.

Die Dosierung erfolgt nach den Angaben von WIESNER und V. HEGEL (133) und wird ebenfalls nach dem Schätzwert genommen. Dosierungsangaben sind im Ergebnisteil unter 5.3.1 aufgeführt.

3.2.5.3 Antagonisierung

Die Antagonisten Tolazolin in einer Dosierung von 5 mg/kg KG und die Kombination Yohimbin (0.25 mg/kg KG) mit 4-Aminopyridin (0.5 mg/kg KG) werden i.v. über einen Venenkatheter in die Vena jugularis injiziert. Yohimbin und 4-Aminopyridin wird in getrennten Spritzen sofort nacheinander appliziert.

3.2.5.4 Vorbereitende Operation

Zur Messung der Herz-Kreislauf-Parameter und Gewinnung von Blutproben werden den Tieren arterielle und venöse Katheter implantiert. Unter Kurzzeithypnoanalgesie mit 1.8 - 2 mg/kg KG Etomidat und 21 - 30 µg/kg KG Alfentanil werden die Schafe intubiert.

Die Anästhesie wird aufrechterhalten durch i.v.-Dauertropfinfusion aus 500 mg Etomidat in 500 ml physiolog. Kochsalzlösung. Nach chirurgischer Vorbereitung der ventralen Halsregion und Ausbinden in Seitenlage wird unter sterilen Kautelen der Hautschnitt im Bereich der Drosselrinne, unteres Halsdrittel, lateral der Trachea gesetzt (Länge: 5 - 7 cm). Nach Darstellung der Vena jugularis externa und der Arteria carotis communis werden jeweils zwei Ligaturen vorgelegt und die craniale verknotet. In die V. jugularis wird ein mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllter Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (Stat-ham Modell SP 5007 7 F) unter röntgenologischer Kontrolle über den rechten Ventrikel in die Arteria pulmonalis eingeschwenkt. Zur Entnahme von Blutproben wird zusätzlich ein Silikonkatheter bis in die Vena cava eingeführt. In die Arteria carotis communis wird zur direkten Blutdruckmessung und zur Entnahme von Blutproben ein Silikonkatheter eingeführt.

Die Katheter werden heparinisiert, an der Haut fixiert und durch einen Verband geschützt. Während der Dauer des Versuchs stehen die Tiere unter Antibiotikaschutz.

3.2.5.5 Versuchsablauf

Die Tiere werden 24 Stunden vor OP-Beginn und für die Dauer des Versuchs nüchtern gehalten. Wasser steht ad libitum zur Verfügung. Je nach organisatorischen Möglichkeiten erfolgt die Operation einen Tag vor dem eigentlichen Versuch bzw. am Versuchstag. Nach einer Ruhezeit von mindestens drei Stunden und einer klinischen Voruntersuchung werden die Tiere in den Versuch genommen. Der Ablauf des Versuchs:

- Messung des Vorwertes
- Anästhetika-Injektion (entspricht Zeitpunkt 0)

Während der anschließenden 20-minütigen Anästhesiephase erfolgt das Messen der Parameter sowie die Entnahme der arteriellen bzw. venösen Blutproben in Abständen von fünf Minuten (Meßzeitpunkte 5/10/15/20 Minuten nach Anästhetika-Injektion).

- Antagonisten-Injektion

Nach der Injektion der Antagonisten beginnt eine 30-minütige Untersuchungsphase mit Messen der Parameter und Entnahme der arteriellen bzw. venösen Blutproben in folgenden Zeitabständen: 1/2/5/10/15/20/25- und 30 Minuten nach Antagonisten-Injektion.

Nach Versuchsende werden unter Hypnoanalgesie (Alfentanil/Etomidat) die Katheter entfernt, die Wunde vernäht und die Tiere nach dem Erwachen zur Herde zurückgebracht.

3.2.5.6 Meßparameter

3.2.5.6.1 Anästhesieverlauf und Aufwachphase nach Antagonisierung

(Siehe Untersuchungsreihe A, 3.2.3.5.1)

3.2.5.6.2 Herz-Kreislauf-System

- Herzfrequenz:

Über den arteriellen Katheter wird die Herzfrequenz gemessen und anhand der Aufzeichnungen (Tarcan W + W Recorder 900) ausgezählt.

- Systolischer und diastolischer Blutdruck:

werden über einen elektromagnetischen Druckaufnehmer (Gould P 23 I D) und einen Druckwandler (American Optical Modell 1131 A) registriert.

- Herz-Minuten-Volumen:

wird mit Hilfe der Thermodilutionsmethode bestimmt. Als Kältemedium dient 5%ige Traubenzuckerlösung mit einer Temperatur von 0°C. Pro Messung werden 10 ml der Lösung mit einem Hochdruckinjektor (Marke: Pulsion) in den rechten Vorhof injiziert und die Temperaturänderung an der Spitze des Swan-Ganz-Katheters gemessen. Auswertung erfolgt durch einen Cardiac-Output-Computer (Co Computer 924/C).

3.2.5.6.3 Atmungssystem

Die Atemfrequenz wird durch Auszählen der Thoraxbewegungen gemessen.

3.2.5.6.4 Blutgasanalyse

Die arteriellen und venösen Blutproben werden mit heparinisierten 2 ml-Spritzen anaerob entnommen und in Eiswasser bis zur Auswertung unmittelbar nach Versuchsende konserviert. Die Analyse erfolgt mit einem IL-System 1302 pH/Bloodgas Analyzer (Instrumentation Laboratories).

3.2.6 Zusammenfassung der Meßparameter sowie wichtige Normwerte beim kleinen Wiederkäuer

Parameter			Normwerte	Literatur
Herzfrequenz	HF	(1/min)	60 - 120	34,39,107
syst. art.Blutdruck	Pa _{syst}	(mmHg)	114 - 140	34,39,107,120B
diast.art.Blutdruck	Pa _{diast}	(mmHg)	70 - 100	34,39,107,120B
mitt. art.Blutdruck	Pa _{mean}	(mmHg)	116 $\pm$ 8.62	34,39,107,120B
Herzminutenvolumen	HMV	(ml/min)	3980	25,107,120B
Schlagvolumen	SV	(ml)	53	107,120B
Körpertemperatur	Temp	(°C)	38.2- 41	34,107
Atemfrequenz	AF	(1/min)	12 - 30	34,107
O ₂ -Partialdruck art.	PaO ₂	(mmHg)	79 - 100	25,39
O ₂ -Partialdruck venös	PvO ₂	(mmHg)	36.95 $\pm$ 7.02	120B
CO ₂ -Partialdruck art.	PaCO ₂	(mmHg)	36.8 $\pm$ 1.72	25,120B
CO ₂ -Partialdruck venös	PvCO ₂	(mmHg)	37.6 $\pm$ 3	25,120B
Base Excess arteriell	BE _a	(mMdl)	+1.1 $\pm$ 1.88	25,120B
Base Excess venös	BE _v	(mMdl)	-1.17 $\pm$ 3.2	", "
pH-Wert arteriell	pH _a	(-logH ⁺)	7.438	25,120B
pH-Wert venös	pH _v	(-logH ⁺)	7.383	", "
Niedergehen	Minuten nach Anästhetika-Injektion bis zum Verlust des Stehvermögens			
Anästhesiedauer	Minuten nach Niedergehen bis Antagonisten-Injektion bzw. erstes Kopfbeugen in Untersuchungsreihe B			
Berührungsreflexe positiv	Minuten nach Antagonisierung			
Erstes Kopfbeugen	Minuten nach Antagonisierung bzw. in Untersuchungsreihe B nach dem Niedergehen			
Sicheres Stehen	Minuten nach Antagonisierung bzw. in Untersuchungsreihe B nach dem Niedergehen			
Sicheres Laufen	Minuten nach Antagonisierung bzw. in Untersuchungsreihe B nach dem Niedergehen			
Volles Reaktionsvermögen	Minuten nach Antagonisierung bzw. in Untersuchungsreihe B nach dem Niedergehen			

4. BERECHNUNG UND STATISTISCHE AUSWERTUNG

Für alle Meßergebnisse in Untersuchungsreihe A und B wird der Mittelwert ($\bar{x}$) mit Standardabweichung (SD) und Standardfehler (SE) berechnet. Der Vergleich zwischen den Gruppen für die Parameter: erstes Kopfhoben, sicheres Stehen und sicheres Laufen wird mit dem Gruppenvergleich nach WILCOXON, MANN und WHITNEY durchgeführt, ein Test für den Vergleich von unabhängigen Stichproben. In Untersuchungsreihe B ohne Antagonisierung sind die Parameter auf das Niedergehen bezogen.

Das Signifikanzniveau liegt bei $p \leq 0.05$.

Für die Parameter Herzfrequenz, Atemfrequenz, Temperatur und venöse Blutgaswerte in Untersuchungsreihe A wird die Anästhesiedauer und die Zeit nach Antagonisierung jeweils zu einer Phase zusammengefaßt und der Phasenmittelwert mit Standardabweichung (SD) für jedes Tier berechnet. In den graphischen Darstellungen der Ergebnisse aus Untersuchungsreihe A und B sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) mit Standardfehler (SE) eingezeichnet.

Zur Beantwortung der Frage, welche Art des Zusammenhangs zwischen der gegebenen Behandlungsdauer und dem Verlauf der Aufwachphase in Untersuchungsreihe A besteht, wird als Modellansatz eine lineare Regressionsanalyse ($y=ax+b$) verwendet. Als wichtigste Kenngröße für eine lineare Abhängigkeit wird der Korrelationskoeffizient 'r' angegeben ($|r| \leq 1$).

In Untersuchungsreihe C wird die Meßdauer in vier Phasen eingeteilt. Phase I entspricht dem Vorwert, Phase II der 20-minütigen Anästhesiedauer und Phase III den ersten 5 min nach Antagonisierung, da hier die stärksten Veränderungen zu erwarten sind. Die restlichen 25 min werden als Phase IV zusammengefaßt.

Für die gemessenen Parameter wird in den Ergebnistabellen der Phasenmittelwert zusammen mit der Standardabweichung (SD) angegeben. Zum Vergleich der Phasenmittelwerte innerhalb der Gruppe wird der G-Test nach WILCOXON genommen,

ein Test für den Vergleich von zwei abhängigen Stichproben. Ein Vergleich zwischen den Gruppen wird aufgrund der Inhomogenität des Tiermaterials und der Versuchsbedingungen nicht gemacht. In den graphischen Darstellungen der Ergebnisse aus Untersuchungsreihe C sind für jede Gruppe die Mittelwerte ($\bar{x}$) im Verlauf und die Phasenmittelwerte mit Standardfehler (SE) eingezeichnet.

5. ERGEBNISSE

5.1 Untersuchungsreihe A

Klinische Untersuchungen an Wildwiederkäuern im Tierpark

5.1.1 Beschreibung des Anästhesieverlaufs und der Aufwachphase nach Antagonisierung, zusammen mit Herz-Kreislauf-, Atemparametern und Temperatur- änderungen

(Nach Familien bzw. Unterfamilien geordnet)

Einzeltiere aufgeführt in

Tabelle 1 A (Anästhesie)

Tabelle 1 B (Aufwachphase nach Antagonisierung)

Tabelle 1 C (Herz-, Atemfrequenz, Temperatur)

5.1.1.1 Cervidae

Axishirsch (Axis axis)

Es liegt nur eine Anästhesie (Qualität = +; Dauer: 35 min) mit Tolazolin-Antagonisierung vor. Nach Injektion von 1 mg/kg KG steht das Tier erst auf, nachdem es in Brustlage gebracht wird. Die Berührungsreflexe setzen innerhalb von 2 min nach Antagonisierung wieder ein und volles Reaktionsvermögen zeigt das Tier nach 10 min. Die Herzfrequenz steigt von einem Narkosemittelwert von 46 ± 6 /min auf 51 ± 9.9 /min unmittelbar nach Antagonisierung an. Die mittlere Atemfrequenz bleibt gleich während Anästhesie und nach Antagonisierung. Sofort nach Antagonisteninjektion hat das Tier einen Atemstillstand von 30 sec, danach vier tiefe Atemzüge und nachfolgend für ca. 10 min eine flache Atmung mit wechselnder Frequenz.

Damhirsch (Dama dama)

Bei den Damhirschen, bei denen Tolazolin zur Antagonisierung verwendet wird (3 Tier, Anästhesiebeurteilung bei

allen = +; Dauer zwischen 11 und 18 min) sind bei Tier Nr. 4 (1.5 mg/kg KG Tolazolin) die Berührungsreflexe nach 5 min positiv. Nach dem Aufstehen steht das Tier dann noch eine Stunde mit gesenktem Kopf, schläfrig und unsicher im Stehvermögen. Reaktionen erfolgen nur bei Annäherung und Geräuschen.

Bei Tier Nr. 5 (2.5 mg/kg KG) sind die Berührungsreflexe nach 2 min positiv und der schwankende, unsichere Gang dauert 10 min. Danach hat das Tier volles Reaktionsvermögen.

Bei den drei Damhirsch-Anästhesien (2 mit + beurteilt, eine mit +; Dauer zwischen 11 und 18 min), die mit Yohimbin/4-Aminopyridin antagonisiert werden, sind die Berührungsreflexe innerhalb von 2-3 min positiv und der erste Aufstehversuch erfolgt innerhalb von 5 min. Bis zum sicheren Laufen dauert es 17 bis 50 min, volles Reaktionsvermögen zeigen die Tiere 30 bis 90 min nach Antagonisierung. Bis dahin stehen die Tiere mit tief gesenktem Kopf, aufgezogenem Rücken und stark eingeknickten Hinterläufen. Reaktionen in Form von langsamem Kopfeheben und zwei bis drei zögernden Schritten erfolgen erst bei Annäherung und lauten Geräuschen. Bei zwei Tieren (Tier Nr. 2 und 3) tritt in der postantagonistischen Phase starker Muskeltremor auf, der den ganzen Körper betrifft. Bei dem Tier Nr. 2, das erst nach Nachinjektion von Yohimbin Reaktionen zeigt (Gesamtdosis: 0.3 mg/kg Yoh und 0.3 mg/kg 4-AP) dauert der Muskeltremor, verbunden mit Unruhe über eine Stunde, bei dem Tier Nr. 3 ca. 40 min. Tier Nr. 1 steht in der oben beschriebenen Haltung 30 min lang benommen und schläfrig da. Starke Salivation wird bei allen Tieren noch eine Stunde nach Antagonisierung beobachtet, ebenso ein parademarschartiger Gang. Die Herzfrequenz und die Atemfrequenz steigen bei allen Tieren um durchschnittlich 30% an, wobei die Atemfrequenz in den ersten 10 min nach Antagonisierung sehr unregelmäßig ist.

Tiefe Atemzüge wechseln mit Atempausen und Phasen mit angestrenzter, flacher Atmung. Innerhalb der ersten halben Stunde nach Antagonisierung tritt Normalisierung ein.

Wird Yohimbin (Tier Nr. 6) in einer Dosierung von 0.25 mg/kg KG allein verabreicht, erfolgt das Aufstehen nach 20 min nur mit Hilfe. Sicher Laufen kann das Tier nach 40 min, volles Reaktionsvermögen ist nach einer Stunde gegeben. Bis dahin hat das Tier einen unsicheren Gang mit stark eingeknickten Hinterläufen und zeigt auch nach einer Stunde nur verzögerte Reaktionen auf Umweltreize ohne Fluchtverhalten bei Annäherung. Die mittlere Herzfrequenz verändert sich nach Antagonisierung im Vergleich zum Mittelwert der Anästhesiephase nicht. Die Atemfrequenz wird nach Antagonisierung unregelmäßig und steigt während der Beobachtungszeit langsam an. Der Atemtyp ändert sich von tief und regelmäßig während der Anästhesie zu flach nach Antagonisierung.

Elche (Alces alces)

Nach Antagonisierung mit Tolazolin (3 und 5 mg/kg KG, zwei Tiere, bei beiden Anästhesiequalität = + und Anästhesiedauer zwischen 9 und 45 min) sind die Berührungsreflexe nach 1 min positiv und volles Reaktionsvermögen ist nach 2 bzw. 3 min gegeben. Die Tiere sind im Verhalten ruhig. Die Atmung ist nach Antagonisten-Injektion nach einer Atempause von 30 sec und anschließend drei bis vier tiefen Atemzügen gleichmäßig regelmäßig, mit einem kurzzeitigen Frequenzanstieg von 50% nach Antagonisierung. Die Herzfrequenz steigt bei Tier Nr.1 von 40/min auf 60/min sofort nach Antagonisierung an.

Bei der Antagonisierung mit Yohimbin (2 Tiere, Anästhesiequalität bei beiden = + und einer Dauer von jeweils 8 Minuten) sind die Berührungsreflexe innerhalb von 2 min positiv.

Bis zum sicheren Stehvermögen vergehen 30 bzw. 75 min nach Antagonisierung. Volles Reaktionsvermögen haben die Tiere nach 60 bzw. 90 min. Nach dem ersten Aufstehen legen sich beide Elche wieder ab und machen mehrere vergebliche Aufstehversuche. Tier Nr. 3 (0.27 mg/kg KG Yohimbin) fällt zurück in tiefe Sedation. Stehen können die Tiere anfänglich nur unsicher und der Gang ist steif und unkoordiniert. Das Verhalten ist insgesamt gedämpft. Speicheln wird während der gesamten Aufwachphase beobachtet. Die Atemfrequenz sinkt im Verlauf der Beobachtungszeit ab, ist die ersten 5 min nach Antagonisierung unregelmäßig und angestrengt. Die Herzfrequenz ändert sich im Mittelwert nicht.

Milu-Davidshirsch (*Elaphurus davidianus*)

Bei dem Tier wurde eine Foetotomie durchgeführt mit einer Anästhesiedauer von 3 Stunden, die bis Ende mit + zu bewerten war. Nach Injektion von Tolazolin steht das Tier nach 3 min und legt sich in der folgenden Zeit nicht mehr ab. Mit dem Aufstehen ist das volle Reaktionsvermögen gegeben.

5.1.1.2 Caprinae

Steinbock (*Capra ibex*)

Bei der Antagonisierung mit Tolazolin (2 Tiere, Nr. 10 und Nr. 11, Anästhesiebeurteilung = +; Dauer: 15 bis 20 min) ist bei Tier Nr. 10 nach der ersten Injektion (5 mg/kg KG) keine Reaktion zu bemerken. Nach der zweiten Injektion (Gesamtdosis von 6.4 mg/kg KG) steht das Tier nur mit Hilfe auf und läuft nach 50 min sicher. Bis zur vollen Reaktionsfähigkeit dauert es 60 min. Bei der mittleren Atemfrequenz, Herzfrequenz und Temperatur sind die Veränderungen bei Tier Nr. 10 nach Antagonisierung nur gering. Die Atmung ist während der Anästhesie unregelmäßig und nach Antagonisierung gleichmäßig regelmäßig.

Tier Nr. 11 steht nach 5 min auf und zeigt nach 15 min volles Reaktionsvermögen.

Bei Antagonisierung mit Yohimbin/4-Aminopyridin (8 Tiere, davon 4 mit Anästhesiebeurteilung = +, 4 mit + und einer Anästhesiedauer zwischen 2 und 10 min) machen die Tiere innerhalb von 5 min nach Antagonisierung erst Aufstehversuche. Vier Tiere (Nr. 4 bis 8) in einem Freiwildgehege stehen innerhalb von 3 min. Die weitere Beobachtung ist aus technischen Gründen nicht möglich. Die restlichen vier Tiere stehen nach 25 bis 60 bzw. 120 min (Tier Nr.1) sicher. Das Tier Nr. 1 legt sich nach erstem kurzzeitigen Aufstehen sofort wieder ab und reagiert nur bei Annäherung mit Aufstehversuchen. Mit einer Dosis von 0.6 mg/kg KG Yohimbin + 0.5 mg/kg 4-Aminopyridin steht Tier Nr. 2 nach 25 min. Das volle Reaktionsvermögen ist bei allen Tieren nach über 2 Stunden gegeben. Bis dahin stehen die Tiere mit tiefgesenktem bzw. aufgestütztem Kopf, aufgekrümmtem Rücken, tief gebeugter Hinterhand und geschlossenen Augen da. Häufiges Ablegen, z.T. in Seitenlage, wird beobachtet. Bei Annäherung springen die Tiere auf, um nach vier bis fünf Sprüngen wieder in die oben beschriebene Haltung zurückzufallen. Speicheln, Zungenvorfall und häufiges Harnabsetzen wird während der gesamten Aufwachphase beobachtet. Die Atmung ist nach Antagonisierung wechselnd in der Frequenz, anfänglich flach, schnell und angestrengt wird sie im Weiteren tiefer und regelmäßiger. Die Herzfrequenz steigt nur bei Tier Nr. 1 an, bleibt sonst aber nach Antagonisierung unverändert oder fällt im Mittelwert ab.

Antagonisierung mit Yohimbin (Tier Nr. 9): Das Tier steht nach 10 min sicher, ist aber noch 3 Stunden gedämpft im Verhalten. Es legt sich häufig ab und steht nur bei Annäherung auf. Im Stehen hält das Tier den Kopf tief gesenkt und die Augen geschlossen. Zungenvorfall wird während der gesamten Aufwachphase beobachtet.

Gemse (*Rupicapra rupicapra*)

Bei 7 Tieren (3 davon mit +, bzw. 4 mit + Anästhesiebeurteilung; Dauer zwischen 10 und 45 min) wurde mit Tolazolin (1 bis 5 mg/kg KG) antagonisiert. Alle Tiere wachen während der Injektion bzw. in der ersten Minute danach auf und können sofort aufstehen. Bei vollem Bewußtsein sind die Tiere innerhalb von 1 bis 4 min, wobei die Gemen, bei denen Dosierungen zwischen 1 und 2.2 mg/kg Tolazolin angewendet werden, ruhiger aufstehen.

Bei höherer Dosierung springen die Tiere aus voller Seitenlage hoch und sind schreckhaft und unruhig im Verhalten. Unmittelbar nach der Injektion wird ein Atemstillstand von ca. 0.5 min beobachtet. Die Atmung ist danach unregelmäßig flach und im Atemtyp noch für ca. 5 min stark wechselnd; tiefe abdominale Atemzüge wechseln mit flacher, schneller Atmung und Atempausen. Die Atemfrequenz steigt im Mittelwert an. Die Herzfrequenz steigt bei Tier Nr. 7 von 80 auf 110/min nach Antagonisteninjektion an.

Bei drei Tieren wurde die Anästhesie mit Yohimbin/4-Amipopyridin antagonisiert. Erwachen und Aufstehen erfolgt innerhalb von 0.5 bis zu 6 min. Alle Tiere springen zuerst hoch und stehen dann nach zwei bis drei Sprüngen mit tief gehaltenem Kopf, aufgezo-genem Rücken und eingeknickten Hinterläufen da. Stehen können die Tiere anfangs nur unsicher schwankend. Häufiges Ablegen und Aufspringen bei Annäherung wird beobachtet. Bei Tier Nr. 8 treten Muskeltremor, ruckartige Bewegungen und steifer Gang auf. Nach 30 bzw. 60 min reagieren die Tiere auf Artgenossen und Umweltreize, sind aber immer noch gedämpft im Verhalten. Die Herzfrequenz ändert sich unmittelbar nach Antagonisierung nicht. Die Atemfrequenz fällt im Mittelwert nach Antagonisierung ab und ist anfänglich wechselnd in der Frequenz und im Atemtyp.

Bezoarziege (Capra aegagrus cretica)

Es handelt sich um ein Jungtier, das wegen einer Augenverletzung behandelt wird. Die Anästhesiebeurteilung ist +; die Dauer 25 min. Nach der ersten Injektion von Yohimbin (0.25 mg/kg KG) bleibt das Tier reaktionslos in Seitenlage liegen. Erst nach der 2. Injektion nach 10 min (0.05 mg/kg KG) springt die Ziege auf und läuft sicher und koordiniert. Innerhalb der Beobachtungszeit legt sich das Tier häufig in Ruhestellung ab, springt aber bei Annäherung und Geräuschen sofort auf. Die Herzfrequenz steigt unmittelbar nach der letzten Antagonisten-Injektion an (von 120/min auf 160/min). Die Atemfrequenz sinkt im Mittelwert nach Antagonisierung im Vergleich zur Anästhesiephase ab.

Markhor / Schraubenziege (Capra falconeri)

Bei den mit Tolazolin behandelten Tieren (2 Tiere, Nr. 7 und Nr. 8, Anästhesiebeurteilung = + bzw. +; Dauer: 10 bis 23 min) wachen beide innerhalb von einer Minute nach Antagonisierung auf. Tier Nr. 7 macht in der ersten halben Stunde mehrere vergebliche Aufstehversuche, fällt immer wieder in volle Seitenlage zurück und kann dann nur mühsam aufstehen. Das Laufen ist anfangs unsicher torkelnd. Nach 90 min ist das Tier aufmerksam und ansprechbar. Während der ganzen Aufwachphase wird Zungenvorfall und Salivation beobachtet. Beim Tier Nr. 8 treten für 4-5 min Herzarrhythmien auf. Die Herzfrequenz steigt unmittelbar nach Antagonisierung von 60 auf 100/min bzw. 120 auf 160/min an. Die Atmung setzt sofort nach Antagonisteninjektion für 30 sec aus und ist dann wechselnd im Atemtyp und in der Frequenz. Im Mittelwert verändert sich die Frequenz nur wenig. Bei Tier Nr. 8 fällt die Temperatur von 38.8 (Anästhesiephase) auf 37.9 nach Antagonisierung ab.

Drei Tiere, bei denen die Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin angewendet wird (Nr. 1 bis 3): Die Anästhesie-

beurteilung ist bei zwei Tieren $\pm$, bei einem +; die Dauer der Anästhesie liegt zwischen 20 und 30 min. Die Tiere erwachen innerhalb von 2 min und springen dann sofort auf. Anschließend stehen sie mit tief gesenktem Kopf und geschlossenen Augen da. Reaktionen erfolgen verzögert bei Annäherung. Nach 30 bzw. nach 60 min haben die Tiere das volle Reaktionsvermögen, sind jedoch im Verhalten insgesamt gedämpft. Die Atmung ist bei allen Tieren nach Antagonisierung flach, gepreßt und unregelmäßig in der Frequenz. Insgesamt sinkt die mittlere Atemfrequenz nach Antagonisierung. Die Herzfrequenzänderung nach Antagonisierung ist nicht einheitlich, Anstieg bzw. Abfall um ca. 20% treten auf. Die Körpertemperatur fällt im Vergleich zur Anästhesiephase um 0.1 bis 0.3°C ab.

Antagonisierung mit Yohimbin (4 Tiere, Nr. 4 bis 7; bei vier wird die Anästhesietiefe mit $\pm$ beurteilt; die Dauer beträgt zwischen 20 und 30 min). Aufstehen erfolgt bei den Tieren Nr. 4 bis 6 innerhalb von 3 min. Tier Nr. 4 legt sich dann über die Dauer von einer Stunde häufig hin, ist schläfrig und reagiert nur verzögert auf Umweltreize. Nach 2 Stunden ist das volle Reaktionsvermögen gegeben. Das Tier Nr. 5 legt sich nach dem Aufstehen nicht mehr ab, ist munter und kann nach 30 min zur Gruppe zurückgebracht werden. Tier Nr. 6 legt sich nach dem ersten Aufstehen wieder in Schlafposition zurück und reagiert bei Berühren mit Kopfheben. Nach 95 min hat dieses Tier das volle Reaktionsvermögen. Die Atemfrequenz ändert sich im Mittelwert nur wenig nach Antagonisierung, der Atemtyp ist anfänglich angestrengt gepreßt, mit verkürzter Ausatemphase, normalisiert sich dann nach 10 bis 15 min. Die Herzfrequenz steigt bei Tier Nr. 6 im Mittelwert an. Bei Tier Nr. 7 wird Yohimbin i.m. injiziert (0.25 mg/kg). Nach 7 Stunden ist das volle Reaktionsvermögen gegeben.

Damara-Ziege (*Capra aegagrus hircus*)

Antagonisierung mit Tolazolin. Erwachen erfolgt nach einer Minute, sicher stehen kann das Tier nach 10 min und volles Reaktionsvermögen ist nach 20 min da. Die Herzfrequenz steigt von einem Anästhesiemittelwert von 62 ± 5.3 auf 143 ± 23.1 unmittelbar nach Antagonisierung an. Nach einer Atempause von 30 sec nach Antagonisten-Injektion und anschließender flacher, unregelmäßiger Atmung tritt Normalisierung nach 10 min ein. Die Atemfrequenz ändert sich im Mittelwert nicht. Die Temperatur fällt von 38.2 auf 37.9°C nach Antagonisierung ab.

Mufflon (*Ovis ammon musimon*)

Es werden drei Tiere mit Tolazolin behandelt (Anästhesiebeurteilung bei zwei Tieren = +, bei einem $\pm$; Dauer zwischen 48 und 96 min). Dosierung bei allen Tieren 1 mg/kg KG Tolazolin. Aufwachen erfolgt innerhalb von 1 bis 2 min. Die Tiere stehen ruhig auf und sind für 5 bis 10 min benommen. Der Gang ist anfangs schwankend, nach 5 bzw. 10 min haben die Tiere das volle Reaktionsvermögen. Nach Antagonisten-Injektion wird ein Atemstillstand von 30 sec beobachtet, anschließend zwei bis drei tiefe Atemzüge und während der Aufwachphase flache, schnelle Atemfrequenz. Die Herzfrequenz steigt unmittelbar nach Antagonisierung um durchschnittlich 20/min an. Salivation wird nur in den ersten Minuten nach Antagonisierung beobachtet.

Schwarzkopfschaf (*Ovis ammon aries*)

Mit Tolazolin antagonisiert wird ein Tier (Nr. 2, Anästhesiebeurteilung = +; Dauer: 30 min). Das Tier erwacht in der ersten Minute nach Injektion, steht dann ruhig auf und hat nach 2 min volles Reaktionsvermögen. Die Atemfrequenz steigt im Mittelwert an und ist nach Antagonisierung unregelmäßig, Atempausen, Hechelatmung und tiefe Atemzüge wechseln.

Die Herzfrequenz steigt von durchschnittlich 40/min auf 80/min unmittelbar nach Antagonisierung an. Die Temperatur fällt von 39.5 auf 38.8°C nach Antagonisierung ab.

Bei Tier Nr. 1 wird mit Yohimbin/4-Aminopyridin antagonisiert (Anästhesiebeurteilung = +; Dauer: 12 min). Es erwacht unmittelbar nach der Injektion, steht ruhig auf und ist für eine halbe Stunde noch gedämpft im Verhalten, aber ansprechbar. Niedergehen erfolgt nicht mehr. Die Atmung ist nach Antagonisierung unregelmäßig in der Frequenz, angestrengt und flach.

Bei Tier Nr. 3 wird 0.3 mg/kg Yohimbin injiziert (Anästhesiebeurteilung = +; Dauer: 20 min). Es steht aus voller Seitenlage auf und ist sofort bei vollem Bewußtsein. Ein Niedergehen erfolgt nicht mehr nach Antagonisierung. Die Herzfrequenz, Atemfrequenz und die Temperatur sinken im Mittelwert nach Antagonisierung.

Zackelschaf (*Ovis ammon aries*)

Bei allen drei Tieren wird die Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin eingesetzt (Anästhesiebeurteilung bei zwei Tieren = +, ein Tier +; Dauer zwischen 28 und 33 min). Erwachen erfolgt bei allen Tieren innerhalb einer Minute nach Antagonisierung.

Tier Nr. 1 steht nach dem ersten Aufstehversuch sicher und hat nach 6 min volles Reaktionsvermögen. Die Atmung ist angestrengt und unregelmäßig. Beim Tier Nr. 2 erfolgt nach der Injektion von 0.5 mg/kg 4-Aminopyridin und 0.17 mg/kg KG Yohimbin keine Reaktion. Nach der Nachinjektion von 0.06 mg/kg KG Yohimbin nach 35 min bleibt das Tier reaktionslos in voller Seitenlage liegen. Nach einer weiteren Injektion von 0.07 mg/kg KG Yohimbin, 14 min nach der 2. Injektion, wacht das Tier auf und steht nach 5 min unsicher schwankend. Nach 90 min reagiert das Tier auf Artgenossen und Umweltreize, ist aber immer noch gedämpft im Verhalten.

Die beiden anderen Tiere stehen innerhalb von 5 bzw. 9 min nach Antagonisierung auf, sind anschließend stark gedämpft

im Verhalten und reagieren bei Annäherung mit Kopfheben. Nach 30 bzw. 90 min ist das volle Reaktionsvermögen gegeben. Die Veränderungen in der Herzfrequenz sind von Tier zu Tier wechselnd, die Atemfrequenz sinkt im Mittelwert ab. Während der Anästhesie ist die Atmung flach und frequent, nach Antagonisierung setzt sie kurz aus und wird dann unregelmäßig angestrengt. Husten wird nach Antagonisierung beobachtet. Die Körpertemperatur fällt nach Antagonisierung im Mittelwert ab.

5.1.1.3 Antilopinae

Buntbock (*Damaliscus d. dorcas*)

Das Tier (9 Jahre alt, Anästhesiebeurteilung = $\pm$; Dauer: 16 mn) erwacht nach Tolazolin-Injektion innerhalb einer Minute. Bis zum Aufstehen nach 6 min ist das Tier unruhig und nervös. Das volle Reaktionsvermögen ist nach 10 min gegeben. Die Atmung wird nach Antagonisten-Injektion flach, frequent und unregelmäßig. Die Herzfrequenz steigt von 60/min auf 80/min nach Antagonisierung an.

Mhorrhgazelle (*Gazella d. mhorrr*)

Tolazolin wird bei zwei Tieren angewendet (Nr.1 und Nr.2, Anästhesiebeurteilung = $\pm$; Dauer: 15 min). Die Tiere erwachen nach 1 bzw. 3 min, stehen dann sofort auf und haben das volle Reaktionsvermögen. Im Verhalten sind sie ruhig, aufmerksam. Laufen können die Tiere sofort sicher und koordiniert. Die Herzfrequenz steigt unmittelbar nach der Injektion an, die Atmung ist nach kurzem Atemstillstand flach und frequent und normalisiert sich innerhalb von 5 bis 10 min. Die Temperatur fällt um 0.2 bzw. 0.1°C nach Antagonisierung ab.

Bei vier Tieren wird mit Yohimbin/4-Aminopyridin antagonisiert (Anästhesiebeurteilung = $\pm$, bei Tier Nr. 4 -; Dauer: zwischen 11 und 20 min). Bei Tier Nr. 4, das gefangen werden muß und nur eine unzureichende Anästhesie-

tiefe hat, springt sofort nach Antagonisten-Injektion auf und hat volles Reaktionsvermögen. Das Tier ist auch noch eine Stunde nach Antagonisten-Injektion unruhig und schreckhaft.

Hechelatmung und Herzfrequenzanstieg treten auf. Die anderen Tiere erwachen innerhalb einer Minute, stehen dann ohne Reaktionen auf Umweltreize mit gesenktem Kopf da. Laufen können die Tiere anfangs nur sehr unsicher und unkoordiniert. Nach einer Stunde reagieren sie auf Annäherung und Geräusche mit Ausweichen, sind aber im gesamten Verhalten gedämpft.

Bei Tier Nr. 6 war die mittlere Beobachtung nach Erwachen aus technischen Gründen nicht mehr möglich.

Die Atemfrequenz fällt im Mittelwert ab, die Atmung ist anfänglich flach und angestrengt, im Weiteren regelmäßig und gleichmäßig.

5.1.1.4 Bovinae

Untersucht wird Tolazolin bei einem Dahomee-Rind und einem Fleckviehrind (Kreuzung). Bei beiden Tieren ist 3 bzw. 4 min nach Erwachen das volle Reaktionsvermögen gegeben.

5.1.1.5 Camelidae

Alpaka (Lama guanicoe pacos)

(Anästhesiequalität = +; Dauer: 1 Stunde 20 min). Nach der Injektion von 3 mg/kg Tolazolin fällt die Atemfrequenz für 5 min mit verkürzter, stoßartiger Ausatemungsphase und Husten ab. Ein sicheres Stehvermögen ist nach 9 min, trotz angelegtem Gipsverband, gegeben.

Tab. 1 A: Untersuchungsreihe A -

Anästhesieverlauf - Einzelwerte

m = männlich ; Xyl = Xylazin + = tiefe Anästhesie
w = weiblich ; Tol = Tolazolin; +/- = Anästhesietiefe ausreichend
- = Anästhesietiefe unzureichend

Tiere	Nr.	Alter	Geschl.	Gewicht kg	HM ml/Tier	Anästhesie Xyl mg/kg Ket mg/kg	Tiefe	Wirkung nach min
<u>Cervidae</u>								
<u>Axishirsch</u>	1	2	m	46,7	0,8	2,1	1,7	15
<u>Damhirsch</u>	1	2	m	54	1,5	3,4	2,7	2
	2	adult	m	120	1,8	1,8	1,5	6
	3	2	w	52,2	1,2	2,8	2,2	8
	4	2	m	65	1,7	3,2	2,6	6
	5	adult	m	110	1,8	2,0	1,6	20
	6	adult	m	120	1,8	1,8	1,5	3
<u>Elch</u>	1	adult	m	130	1,5	1,4	1,1	3
	2	adult	w	240	2,4	1,2	1,0	12
	3	5	m	200	1,7	1,0	0,85	7
	4	5	m	200	1,7	1,0	0,85	5
<u>Milu</u>	1	adult	w	200	2,5	1,5	1,25	7
<u>Caprinae</u>								
<u>Steinbock</u>	1	5	m	69,3	1,3	2,3	1,8	6
	2	7	w	45,8	1,0	2,7	2,1	4
	3	5	m	80	1,6	2,5	2,0	3
	4	3	m	42	1,5	4,4	3,5	5
	5	2	w	33	1,3	4,9	3,9	5
	6	7	w	36	1,3	4,5	3,6	2
	7	adult	m	46	1,5	4,0	3,2	4

Tab. 1 A: Fortsetzung

Tiere	Nr.	Alter	Geschl.	Gewicht kg	HM ml/Tier	Anästhesie xyl mg/kg ca	Ket mg/kg	Tiefe	Wirkung nach min
Steinbock	8	3	m	42	1,5	4,4	3,5	+/-	5
	9	3,5	m	44	0,8	2,2	1,8	+/-	4
	10	5	m	70	1,3	2,3	1,8	+	5
	11	5	m	70	1,3	2,3	1,8	+	3
	1	0,5	w	3,6	0,1	3,4	2,7	+	1
Bezoarziege	1	adult	m	80	1,4	2,1	1,7	+	14
Markhorziege	2	2	m	46	0,9	2,4	1,9	+/-	7
	3	adult	m	70	1,2	2,1	1,7	+/-	9
	4	1	m	30	0,4	1,6	1,3	+/-	6
	5	3,5	m	55	1,0	2,2	1,8	+/-	15
	6	1	w	30	0,4	1,6	1,3	+/-	6
	7	adult	m	70	1,7	3,0	2,4	+/-	7
	8	adult	m	70	1,4	2,5	2,0	+	1
	9	3	m	60	1,5	3,1	2,5	+/-	15
	1	1	m	23	0,14	0,7	0,6	+	5
	2	2	w	22,5	0,07	0,38	0,31	+	12
Gamsen	3	1	m	27	0,06	0,27	0,22	+	15
	4	1	w	24,7	0,06	0,3	0,24	+/-	12
	5	1	m	30	0,1	0,36	0,29	+/-	6
	6	4	w	34	0,14	0,5	0,41	+/-	7
	7	1	m	30	0,06	0,25	0,2	+/-	9
	8	1	w	18	0,04	0,27	0,22	+/-	7
	9	1	w	19	0,03	0,19	0,15	+/-	8
	10	1	m	25,7	0,05	0,24	0,19	+	7

Tab. 1 A: Fortsetzung

Tiere	Nr.	Alter	Geschl.	Gewicht kg	HM ml/Tier	Anästhesie Xyl mg/kg ca	Ket mg/kg	Tiefe	Wirkung nach min
Danaraziege	1	adult	m	62	0,4	0,8	0,6	+	3
Mufflon	1	adult	w	26	1,0	4,8	3,8	+/-	1,5
	2	adult	w	26	1,0	4,8	3,8	+	2
	3	adult	w	26	1,0	4,8	3,8	+	2
	3	adult	w	26	1,0	4,8	3,8	+	2
Schwarzkopfschaf	1	1	m	33,4	0,2	0,7	0,5	+	9
	2	2	m	26	0,3	1,3	1,15	+	3
	3	3	m	46	0,3	0,8	0,65	+/-	8
Zackelschaf	1	1	m	30	0,2	0,83	0,6	+	7
	2	1	m	26	0,25	1,2	0,9	+/-	2
	3	1	m	30	0,3	1,25	1,0	+/-	12
<u>Antilopinae</u>									
Buntbock	1	9	m	65,5	1,0	1,9	1,5	+/-	10
Mhorrgazellen	1	adult	m	65	2,0	3,8	3,0	+/-	10
	2	adult	m	55	1,8	4,0	3,2	+/-	5
	3	2	m	55	1,3	2,9	2,3	+/-	8
	4	1	m	45	0,6	1,6	1,3	-	20
	5	1	m	25	0,45	2,25	1,8	+/-	5
	6	1	m	26	0,5	2,4	1,9	+/-	20
<u>Bovinae</u>									
Dahomee Rind	1	adult	m	230	0,4	0,2	0,1	+/-	15
FV Kreuzung	1	adult	m	300	1,2	0,5	0,4	+	9
Alpaka	1	4 Mon.	m	30	0,4	1,6	1,3	+	15

Tab. 1 B: Untersuchungsreihe A -

Aufwachphase nach Antagonisierung

Yoh == Yohimbin
Tol == Tolazolin
4-AP == 4-Aminopyridin

Tiere	Nr.	Anästhesie- dauer min	Antagonist (mg/kg)	Reflexe pos. min	Erstes Kopfbeben min	Sicher stehen min	Sicher laufen min	Volle Reaktion min
<u>Cervidae</u> Axishirsch Damhirsch	1	35	Tol (1)	1	3	6	10	10
	1	18	4-AP/Yoh (0,3/0,25)	3	3	5	17	30
	2	11	4-AP/Yoh (0,3/0,3)	2	2	30	50	90
	3	17	4-AP/Yoh (0,5/0,25)	2	2	3	20	40
	4	20	Tol (1,5)	5	7	10	30	60
	5	30	Tol (2,5)	1	2	10	10	10
Elch	6	9	Yoh (0,25)	12	20	35	40	60
	1	9	Tol (5)	1	1	2	3	3
	2	45	Tol (3)	1	2	3	3	3
	3	8	Yoh (0,27)	2	18	75	89	96
	4	8	Yoh (0,25)	2	3	30	60	60
	1	180	Tol (3,5)	2	3	3	3	3
<u>Caprinae</u> Steinbock	1	5	4-AP/Yoh (0,5/0,25)	0,5	1	120	120	180
	2	5	4-AP/Yoh (0,5/0,6)	2	2	25	60	120
	3	25	4-AP/Yoh (0,5/0,5)	5	6	60	60	120
	4	10	4-AP/Yoh (0,5/0,2)	2	2	-	-	-
	5	10	4-AP/Yoh (0,5/0,25)	2	2	-	-	-
	6	10	4-AP/Yoh (0,5/0,25)	2	2	-	-	-
	7	10	4-AP/Yoh (0,5/0,25)	2	2	-	-	-

Tab. I B: Fortsetzung

Tiere	Nr.	Anästhesie- dauer	Antagonist (mg/kg)	Reflexe pos. min	Erstes Kopfhoben min	Sicher stehen min	Sicher laufen. min	Volle Reaktion min
Steinbock	8	10	4-AP/Yoh (0,5/0,25)	2	2	3	40	60
	9	15	Yoh (0,25)	55	5	10	30	180
	10	15	Tol (6,4)	1	5	33	50	60
	11	20	Tol (1,7)	1	2	20	15	15
	1	25	Yoh (0,3)	1	1	2	2	2
Bezoarziege	1	30	4-AP/Yoh (0,5/0,25)	2	2	5	25	30
	2	20	4-AP/Yoh (0,5/0,25)	2	2	5	30	30
	3	30	4-AP/Yoh (0,5/0,25)	2	2	2	14	60
	4	25	Yoh (0,3)	1	1	1	60	120
	5	30	Yoh (0,25)	1	1	3	30	30
Markhorziege	6	25	Yoh (0,3)	1	1	1	60	95
	7	20	Yoh (0,25 i.m.)	-	-	-	-	420
	8	23	Tol (5)	1	1	32	44	90
	9	10	Tol (4,7)	1	1	4	5	5
	1	11	Tol (1)	0,5	1	2	2	3
Gemsen	2	10	Tol (1,7)	1	1	3,5	3,5	4
	3	10	Tol (2)	0,5	1	1	1	2
	4	10	Tol (1)	0,5	0,5	0,5	1	1
	5	45	Tol (5)	0,5	1	1	1	2
	6	42	Tol (5)	0,5	0,5	0,5	1	2
	7	27	Tol (5)	0,5	0,5	1	1	1
	8	103	4-AP/Yoh (0,5/0,25)	0,5	0,5	60	60	60
	9	44	4-AP/Yoh (0,5/0,25)	1	4	41	60	60
	10	48	4-AP/Yoh (0,5/0,25)	1	1	6	30	30

Tab. 1 B: Fortsetzung

Tiere	Nr.	Anästhesie- dauer min	Antagonist (mg/kg)	Reflexe pos. min	Erstes Kopfeheben min	Sicher stehen min	Sicher laufen min	Volle Reaktion min
Damaraziege	1	20	Tol (5)	1	2	10	20	20
	1	35	Tol (1)	1	1	3	3	5
	2	48	Tol (1)	2	2	3	4	6
	3	60	Tol (1)	0,5	1	2	3	10
Schwarzkopfschaf	1	12	4-AP/Yoh (0,5/0,25)	0,5	0,5	1,5	2	30
	2	30	Tol (5)	1	1	2	2	2
	3	20	Yoh (0,3)	1,5	1,5	2	2	2
	1	28	4-AP/Yoh (0,5/0,25)	1	1	1	6	6
Zackelschaf	2	29	4-AP/Yoh (0,5/0,3)	1	1	5	60	90
	3	33	4-AP/Yoh (0,5/0,46)	1	1	6	18	32
<u>Antilopinae</u> Buntbock	1	16	Tol (5)	1	1	6	10	10
	1	15	Tol (3,4)	1	1	1	1	1
Mhorr gazellen	2	14	Tol (5)	1	3	5	5	5
	3	11	4-AP/Yoh (0,5/0,25)	1	1	2	15	60
	4	22	4-AP/Yoh (0,5/0,25)	1	1	1	1	1
	5	20	4-AP/Yoh (0,5/0,25)	1	1	12	30	60
	6	11	4-AP/Yoh (0,5/0,25)	1	1	-	-	-
<u>Bovinae/Camelidae</u> Dahomee Rind	1	15	Tol (2)	3	3	3	3	3
	1	10	Tol (3)	3	3	4	4	4
	1	80	Tol (3)	3	4	10	15	15

Tab. 1 C: Untersuchungsreihe A -

Herzfrequenz, Atemfrequenz und Körpertemperatur
während Anästhesie (Ph I) und nach Antagoni-
sierung (Ph II)

Tiere	Nr.	Herzfrequenz		Atemfrequenz		Temperatur	
		1/min		1/min		°C	
		Ph I	Ph II	Ph I	Ph II	Ph I	Ph II
<u>A) Tolazolin</u>							
Axishirsch	1	46 ± 6	51 ± 9	47 ± 14	47 ± 16	-	-
Elch	1	40	50 ± 11	15 ± 7	38 ± 2	-	-
Steinbock	10	12 ± 5	19 ± 8	46 ± 3	45 ± 3	38,1	38,2
Markhor	8	74 ± 9	137 ± 46	36 ± 12	29 ± 11	38,8	37,9
Markhor	9	110 ± 14	150 ± 14	23 ± 1	24 ± 1	-	-
Gemse	6	53 ± 5	73 ± 6	53 ± 24	52 ± 5	-	-
Gemse	7	80	110 ± 14	16 ± 5	24 ± 14	40,7	41,7
Mufflon	2	133 ± 16	150 ± 2	72 ± 17	48 ± 2	-	-
Schwarzkopf.	2	40 ± 10	81 ± 2	28 ± 13	40 ± 11	39,5	38,8
Buntbock	1	51 ± 12	81 ± 2	16	29 ± 2	37,5	38,9
Mhorrgaz.	1	26 ± 14	42 ± 8	70 ± 20	58 ± 8	37,6	37,4
Mhorrgaz.	2	42 ± 17	80 ± 11	25 ± 15	26 ± 11	39,6	39,5
<u>B) Yoh / 4-AP</u>							
Damhirsch	1	35 ± 10	51 ± 5	16	28 ± 18	-	-
Damhirsch	2	35 ± 8	51 ± 11	35 ± 19	41 ± 20	-	-
Steinbock	1	50 ± 11	81 ± 2	21 ± 7	35 ± 21	-	-
Steinbock	2	82 ± 12	80	33 ± 9	62 ± 25	-	-
Steinbock	3	66 ± 6	48 ± 6	64 ± 6	17 ± 5	-	-
Markhor	1	60 ± 4	74 ± 11	30 ± 19	22 ± 17	38,8	38,9
Markhor	2	81 ± 2	66 ± 2	82 ± 2	69 ± 16	40,8	40,5
Gemse	8	56 ± 3	54 ± 4	64 ± 15	42 ± 7	-	-
Gemse	9	51 ± 5	54 ± 2	41 ± 20	24 ±	-	-
Zackelschaf	1	108 ± 15	83 ± 4	90 ± 14	79 ± 7	40,2	40,0
Zackelschaf	2	52 ± 13	74 ± 20	116 ± 32	56 ± 24	39,2	38,7
Zackelschaf	3	150 ± 20	162 ± 6	133 ± 11	65 ± 15	-	-
Mhorrgaz.	5	59 ± 1	69 ± 12	26 ± 3	24 ± 5	-	-
Mhorrgaz	6	72 ± 12	62 ± 2	50 ± 18	20 ± 4	-	-

Phasenmittelwerte (PHM) ± Standardabweichung (SD)
Yoh = Yohimbin Nummer (Nr.) der Tiere bezieht
4-AP= 4-Aminopyridin sich auf Tab. 1 A

5.1.2 Blutgasanalysen der venösen Blutproben

Insgesamt werden venöse Blutproben von 12 Tieren untersucht. Bei Tieren in tiefer Anästhesie (Anästhesiebeurteilung = +) fällt der PvO_2 während der Anästhesie um ca. 25% ab (Ausnahme bei Mufflons; hier steigen die Werte an), der $PvCO_2$ steigt um ca. 15% an. Bei mäßig tiefer (Beurteilungen = $\pm$) bzw. unzureichender (Beurteilung = -) Anästhesie steigt der PvO_2 an, der $PvCO_2$ fällt ab. Absolutwerte sind tierartlich und individuell stark unterschiedlich.

Nach Antagonisierung mit Tolazolin werden von fünf Tieren venöse Blutproben analysiert. Der mittlere PvO_2 nach Tolazolin-Injektion steigt im Vergleich zur Anästhesiephase bei allen Tieren an (Anstieg der Mittelwerte um 20-38%). Die $PvCO_2$ -Werte haben nach Antagonisierung fallende Tendenz, im Mittel liegen die Werte jedoch höher als in der Anästhesiephase. Der venöse pH-Wert steigt nach Antagonisierung um 0.01 bis 0.1 ($-\log H^+$) an, ebenso steigt der HCO_3 und der Base-Excess (BE) an. Die BE-Werte sind nach Antagonisierung alle positiv.

Nach Antagonisierung mit Yohimbin/4-Aminopyridin werden von sieben Tieren venöse Blutproben analysiert. Die Veränderungen im PvO_2 -Wert sind nicht einheitlich. Anstieg und Abfall gegenüber dem Anästhesiemittelwert treten auf. Die $PvCO_2$ -Werte ändern sich entsprechend uneinheitlich. Der pHv-Wert bleibt im Mittel unverändert oder fällt leicht ab. Die Veränderungen im HCO_3 und BE sind ebenfalls sehr uneinheitlich.

Tab. 2: Untersuchungsreihe A -

Blutgaswerte der venösen Blutproben -
Wildwiederkäuer

Tiere	Nr.	Antagonist	Ph. I	Ph. II	Ph. I	Ph. II	Ph. I	Ph. II	Ph. I	Ph. II	Ph. I	Ph. II
Axishirsch	1	Tol	39+/- 2,4	47 +/- 3,9	44,8 +/- 2,0	42,7 +/- 2,7	7,364 +/- 1,87	7,409 +/- 3,03	26 +/- 0,21	27 +/- 0,6	0,6 +/- 0,73	2,8 +/- 1,06
Schwarzkopfschaf	2	Tol	39+/- 0,7	54 +/- 9,8	41,3	38,7 +/- 1,1	7,417 +/- 0,007	7,462 +/- 0,007	26 +/- 0,21	27 +/- 1,27	2,5 +/- 0,35	4,5 +/- 1,2
Mufflon	1	Tol	44 +/- 5,3	55 +/- 8,5	45,1 +/- 2,35	46,8 +/- 0,98	7,367 +/- 0,035	7,395 +/- 0,013	26 +/- 1,9	29 +/- 0,57	0,9 +/- 1,58	4,4 +/- 0,7
Mufflon	2	Tol	46 +/- 3,7	66 +/- 3,1	32 +/- 0,82	40,8 +/- 2,82	7,306 +/- 0,047	7,412 +/- 0,016	19 +/- 2,5	26 +/- 1,2	-5,3 +/- 3,1	2,1 +/- 0,7
Mufflon	3	Tol	42 +/- 4,1	46 +/- 5,6	44,7 +/- 2,1	50,4 +/- 4,8	7,351 +/- 0,0035	7,366 +/- 0,0045	16 +/- 9,9	29 +/- 0,7	-0,16 +/- 3,17	3,2 +/- 1,35
Damhirsch	1	Yoh/4-AP	36 +/- 2,1	37 +/- 2,9	53,6 +/- 3,0	54,3 +/- 2,35	7,332 +/- 0,013	7,33 +/- 0,001	29 +/- 1,1	29 +/- 1,09	2,2 +/- 0,77	2,85 +/- 1,18
Damhirsch	4	Yoh/4-AP	49 +/- 11,3	46 +/- 2,8	49,8 +/- 5,9	50,1 +/- 1,27	7,320 +/- 0,004	7,3 +/- 0,02	27 +/- 3,46	25 +/- 0,21	1,65 +/- 2,47	-0,9 +/- 0,91
Steinbock	3	Yoh/4-AP	37 +/- 3,4	38 +/- 3,4	44,4 +/- 3,78	46,2 +/- 1,05	7,252 +/- 0,027	7,267 +/- 0,009	13 +/- 9,05	21 +/- 0,1	-6,3 +/- 2,62	-5,3 +/- 0,35
Gemse	10	Yoh/4-AP	38 +/- 3,0	46 +/- 12,7	47,1 +/- 2,5	43,4 +/- 3,1	7,368 +/- 0,019	7,399 +/- 0,023	27 +/- 0,3	27,1 +/- 3,3	1,94 +/- 0,23	2,5 +/- 3,25
Zackelschaf	1	Yoh/4-AP	43 +/- 13,9	40 +/- 4,0	41,9 +/- 1,8	38,4 +/- 3,39	7,353 +/- 0,006	7,422 +/- 0,003	23 +/- 4,5	27 +/- 5,1	-1,2 +/- 5,07	1,47 0,81
Zackelschaf	3	Yoh/4-AP	30 +/- 8,8	29 +/- 0,7	45,5 +/- 3,9	40,9 +/- 0,4	7,286 +/- 0,039	7,319 +/- 0,014	22 +/- 2,8	21 +/- 0,9	-4,14 +/- 2,8	-4,0 1,06
Mhorr gazelle	5	Yoh/4-AP	35 +/- 0,8	36 +/- 3	39,1 +/- 2,63	40,1 +/- 0,56	7,33 +/- 0,003	7,395 +/- 0,024	21 +/- 1,5	24 +/- 0,1	-3,6 +/- 1,76	-0,53 +/- 0,4

Phasenmittelwerte (PHM) + Standardabweichung (SD)

Tol = Tolazolin
Yoh = Yohimbin
4-AP = 4-Aminopyridin
Ph. I = Phase I - Anästhesie
Ph. II = Phase II - nach Antagonisierung
Nummer (Nr.) der Tiere bezieht sich auf Tab. 1 A

5.1.3 Aufwachphase nach Antagonisierung - vergleichend

Vergleicht man bei allen untersuchten Tieren im Tierpark die Wirkung der Antagonisten auf die Aufwachphase bezüglich der Reaktionen, die dem Willen unterworfen sind (erstes Kopfhoben, sicher Stehen, sicher Laufen), sind folgende Zeiten (Mittelwert mit Standardabweichung) das Ergebnis:

Erstes Kopfhoben erfolgt nach Tolazolininjektion ($n = 28$ Tiere) 1.9 ± 1.7 min,

nach Injektion von Yohimbin ($n = 10$ Tiere) nach 6.2 ± 8 min und

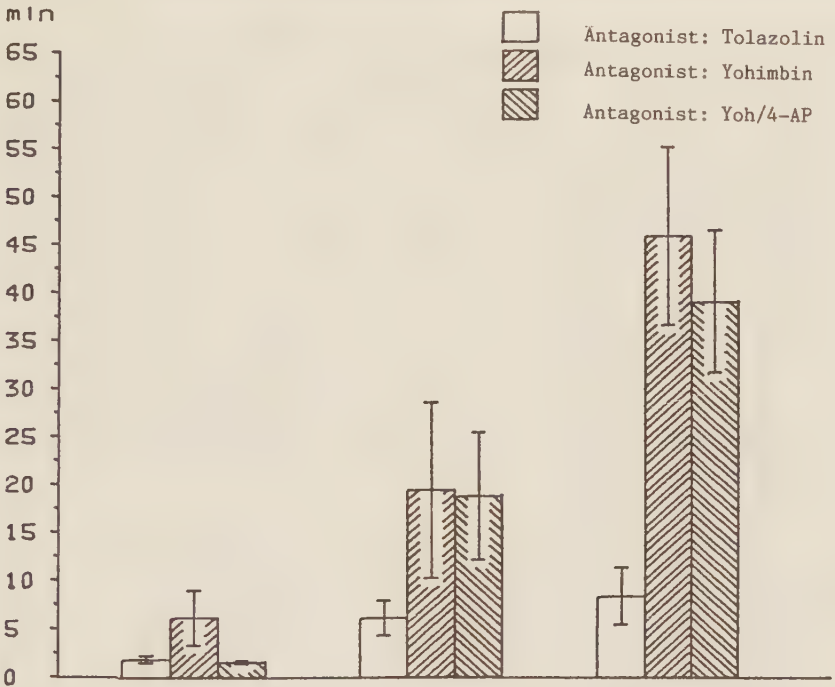
nach Injektion der Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin ($n = 25$ Tiere) nach 1.6 ± 0.6 min.

Sicher Stehen können die Tiere bei Tolazolin als Antagonisten nach 6.2 ± 8.7 min,

bei Yohimbin als Antagonisten nach 19.6 ± 26.1 min und

nach Yohimbin/4-Aminopyridin-Injektion nach 19 ± 30 min.

Sicher Laufen können nach Tolazolin-Injektion mit 8.5 ± 13.6 min signifikant ($p \leq 0.05$) schneller als nach Yohimbin-Injektion mit 46.3 ± 26.5 min und nach Yohimbin/4-Aminopyridin-Injektion mit 39.5 ± 30.79 min.



		Erstes Kopfheben	Sicher Stehen	Sicher Laufen
Tolazolin (n = 28)	$\bar{x}$	1,958	6,239	8,523
	+SD	1,762	8,786	13,630
	+SE	0,359	1,832	2,974
	p:			* a,b
Yohimbin (n = 10)	$\bar{x}$	6,250	19,625	46,375
	+SD	8,013	26,142	26,511
	+SE	2,833	9,242	9,373
	p:			
Yoh/4-AP (n = 25)	$\bar{x}$	1,666	19,000	39,500
	+SD	0,664	30,070	30,793
	+SE	0,156	6,723	7,468
	p:			

Abb. 1: Untersuchungsreihe A - Aufwach-Phase nach Antagonisierung - vergleichend - Angaben in Minuten
Mittelwerte ($\bar{x}$) $\pm$ Standardfehler (SE)

$\bar{x}$ = Mittelwert
SD = Standardabweichung
SE = Standardfehler
n = Anzahl der Tiere
Yoh = Yohimbin

p = Signifikanz ($p \leq 0.05$)
a : Gr. Tol. mit Gr. Yoh.
b : Gr. Tol. mit Gr. Yoh/4-AP
c : Gr. Yoh. mit Gr. Yoh/4-AP
4-AP = 4-Aminopyridin

5.1.4 Lineare Regressionsanalyse

Nach Antagonisten getrennte Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der gegebenen Behandlungsdauer und dem Verlauf der Aufwachphase:

Die mittlere, durch die Behandlung festgelegte Anästhesiedauer beträgt bei den Wildwiederkäuern, bei denen Tolazolin als Antagonist verwendet wird, 37.1 ± 38.9 min, bei Verwendung von Yohimbin als Antagonist 19 ± 8.3 min und bei Verwendung von Yohimbin/4-Aminopyridin 27.2 ± 43 min. Die lineare Regressionsanalyse von der Anästhesiedauer auf die Parameter: erstes Kopfheben (Parameter 1), sicher Stehen (Parameter 2) und sicher Laufen (Parameter 3) ergibt folgende Korrelationskoeffizienten ($|r| \leq 1$):

Parameter	Tolazolin	Yohimbin	Yohimbin / 4-AP
1	r= 0,168	r= 0,462	r= 0,216
2	r= -0,061	r= -0,75	r= -0,207
3	r= -0,248	r= 0,424	r= -0,114

Eine eindeutige lineare Abhängigkeit ($r = \pm 1$) ist bei keiner der Beziehungen gegeben.

5.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse - Untersuchungsreihe A

5.1.5.1 Dosierung der Antagonisten mit klinischer Wirkung

Tiere	Antagonist	Anzahl n	Dosierung mg / kg	Bemerkungen
<u>Cervidae</u>	Tolazolin (Tol)	6	1 - 5	Ruhiges, rasches Aufwachen. Sicheres Stehen nach max. 10 min. Bei <u>Damhirschen</u> mit 2.5 mg/kg gute Wirkung. Bei <u>Elchen</u> mit 3-5 mg/kg ruhiges Aufstehen u. sofort volles Reaktionsvermögen. Beim <u>Axishirsch</u> mit 1 mg/kg gute Wirkung.
	Yohimbin (Yoh)	3	0.25 - 0.27	Unzureichende Wirkung. Sicheres Stehen nach 30-75 min. Häufiges Niedrlegen, z.T. Rückfall in volle Sedation.
	Yohimbin (Yoh) mit 4-Aminopyridin (4-AP)	3	0.25 - 0.3 0.3 - 0.5	Nur beim <u>Damhirsch</u> untersucht. Rasches Aufstehen dann noch bis zu 50 min unsicherer Gang und schläfrig. Starke Konvulsionen bei der Kombination v. 0.3 mg/kg 4-AP mit 0.3 mg/kg Yoh bzw. 0.5 mg/kg 4-AP mit 0.25 mg/kg Yoh.
<u>Caprinae</u>	Tolazolin (Tol)	16	1 - 6.4	Rasches Aufwachen und volles Reaktionsvermögen nach 10-20 min. Sehr gute Wirkung bei <u>Gemsen</u> mit 1-2 mg/kg; Erwachen während der Injektion und volles Reaktionsvermögen nach 4 min. Bei höherer Dosierung sind die Tiere schreckhaft u. unruhig. <u>Mufflons</u> können mit 1 mg/kg nach 3-4 min sicher laufen. Bei <u>Schwarzkopfschafen</u> führen 5 mg/kg zum vollen Reaktionsvermögen nach 2 min. Beim <u>Steinbock</u> haben 1.7 mg/kg gute Wirkung, Ausnahme ein Tier, das mit 6.4 mg/kg nach 60 min volles Reaktionsvermögen zeigt. Beim <u>Markhor</u> treten mit 5 mg/kg Herzarrhythmien auf.

Fortsetzung:

Tiere	Antagonist	Anzahl n	Dosierung mg / kg	Bemerkungen
<u>Caprinae</u>	Yohimbin (Yoh)	7	0.25 - 0.3	Rasches Aufstehen, dann noch für Stunden schläfrig. Häufiges Ablegen, Zurückfallen in volle Sedation, unsicherer Gang, Zungenvorfall werden beobachtet. Gute Wirkung bei einem Schwarzkopfschaf mit 0.3 mg/kg.
	Yohimbin (Yoh) mit 4-Aminopyridin(4-AP)	18	0.2 - 0.6/ 0.5	Erwachen n. max. 6 min, dann nach für 1-2 Std. schläfrig u. gedämpft im Verhalten, aber weckbar. <u>Markhorziegen</u> m. 0.25 mg/kg Yoh + 0.5 mg/kg 4-AP gute Wirkung. Bei <u>Steinböcken</u> bessere Ergebnisse mit höheren Yoh-Konzentrationen in der Kombination bis zu 0.6 mg/kg Yoh mit 0.25 mg/kg 4-AP). Bei <u>Gemsen</u> treten bei Dosierungen von 0.25 mg/kg Yoh mit 0.5 mg/kg 4-AP Konvulsionen auf.
<u>Antilopinae</u>	Tolazolin (Tol)	3	3.4 - 5	Rasches Aufstehen u. volles Reaktionsvermögen n. 10 min. <u>Buntbock</u> mit 5 mg/kg unruhig und schreckhaft in postantagonistischer Phase. Bei <u>Mhorrgazellen</u> mit 3-5 mg/kg gute Erfolge.
	Yohimbin (Yoh) mit 4-Aminopyridin (4-AP)	4	0.25 - 0.5	Rasches Aufstehen, dann noch für ca. 1 Stunde schläfrig und gedämpft im Verhalten, aber ansprechbar.
<u>Bovinae</u> und <u>Camelidae</u>	Tolazolin (Tol)	3	2 - 3	Gute Wirkung, Kein Ablegen nach Antagonisierung

5.1.5.2 Vergleich der Antagonistenwirkung bei allen untersuchten Wildwiederkäuern im Tierpark

Nach Tolazolininjektion (28 Tiere) heben die Tiere nach 1.9 ± 1.7 min das erste Mal den Kopf, stehen nach 6.2 ± 8 min sicher und laufen mit 8.5 ± 13.6 min schneller als nach Injektion von Yohimbin bzw. Yohimbin mit 4-Aminopyridin.

Die Aufwachphase ist gekennzeichnet durch rasches Erwachen und anschließend sofortiges sicheres Laufen ohne erneutes Ablegen. Die Herzfrequenz steigt nach Antagonisten-Injektion an. Die Atmung setzt sofort nach Antagonisierung kurz aus und ist anschließend unregelmäßig in Frequenz und Atemtyp. Normalisierung tritt nach 10 bis 20 Minuten ein.

Nach Yohimbin-Injektion (10 Tiere) heben die Tiere nach 6.2 ± 8 min das erste Mal den Kopf. Sicher laufen können sie nach 19.6 ± 26.1 min. Nach dem ersten Aufstehen legen sich die Tiere häufig wieder ab, fallen z.T. in tiefe Sedation zurück oder reagieren nur verzögert auf Umweltreize. Die Herzfrequenz ändert sich nur wenig mit ansteigender Tendenz. Die Atemfrequenz sinkt. Die Atmung ist flach und unregelmäßig.

Nach Yohimbin/4-Aminopyridin-Injektion (25 Tiere) erfolgt das erste Kopfhoben nach 1.6 ± 0.6 min, sicher stehen können die Tiere nach 19 ± 30 min und sicher laufen nach 39.5 ± 30.7 min.

Nach dem Aufstehen fallen die Tiere zurück in leichte Sedation, sind aber ansprechbar. Die Veränderungen in der Herzfrequenz nach Antagonisierung sind uneinheitlich, bei ansteigender Tendenz. Die Atemfrequenz fällt ab. Die Atmung ist nach Antagonisierung angestrengt und flch. Normalisierung tritt nach 30 bis 40 Minuten ein.

5.2 Untersuchungsreihe B

Anästhesie ohne Antagonisierung

5.2.1 Anästhesiedauer

(Siehe Abb. 2)

Gruppe I: Injektion der "Hellabrunner Mischung" in die Halsmuskulatur

In Gruppe I mit insgesamt 7 Tieren beträgt das Durchschnittsgewicht 46.5 kg. Die "Hellabrunner Mischung" wird in einer Dosis von 0.3 bis 0.5 ml/Tier injiziert. Das entspricht einer durchschnittlichen Xylazin-Dosis von 1.1 ± 0.36 mg/kg KG und einer Ketamin-Dosis von 0.9 ± 0.3 mg/kg KG. Die Anästhesiedauer in Gruppe I beträgt 73.3 ± 40.9 min.

Gruppe II: Injektion der "Hellabrunner Mischung" in die Oberschenkelmuskulatur

In Gruppe II mit insgesamt 7 Tieren beträgt das Durchschnittsgewicht 41.7 kg. Die "Hellabrunner Mischung" wird in einer Dosis von 0.3 bis 0.5 ml/Tier injiziert. Das entspricht einer durchschnittlichen Xylazin-Dosis von 1.2 ± 0.2 mg/kg KG und einer Ketamin-Dosis von 1 ± 0.2 mg/kg KG. Die Anästhesiedauer in Gruppe II beträgt 56.4 ± 19.7 min.

5.2.2 Anästhesieverlauf und Aufwachphase ohne Antagonisierung

Gruppe I: Injektion der "Hellabrunner Mischung" in die Halsmuskulatur

Die Tiere verlieren in Gruppe I das Stehvermögen nach 4.1 ± 2 min.

Die Anästhesietiefe wird bei 4 Tieren mit +, bei 2 Tieren mit $\pm$ und bei einem Tier mit - beurteilt.

Sicher stehen können die Schafe in Gruppe I nach 138.1 ± 87.6 min und sicher laufen nach 173.6 ± 112.8 min.

Gruppe II: Injektion der "Hellabrunner Mischung" in die
Oberschenkelmuskulatur

Niedergehen erfolgt in dieser Gruppe nach 9.1 ± 6.6 min.
Die Anästhesietiefe wird bei einem Tier mit +, bei 5
Tieren mit $\pm$ und bei einem Tier mit - beurteilt. Sicher
stehen können die Schafe in Gruppe II nach 109.8 ± 35.4
min und sicher laufen nach 146 ± 30.8 min.

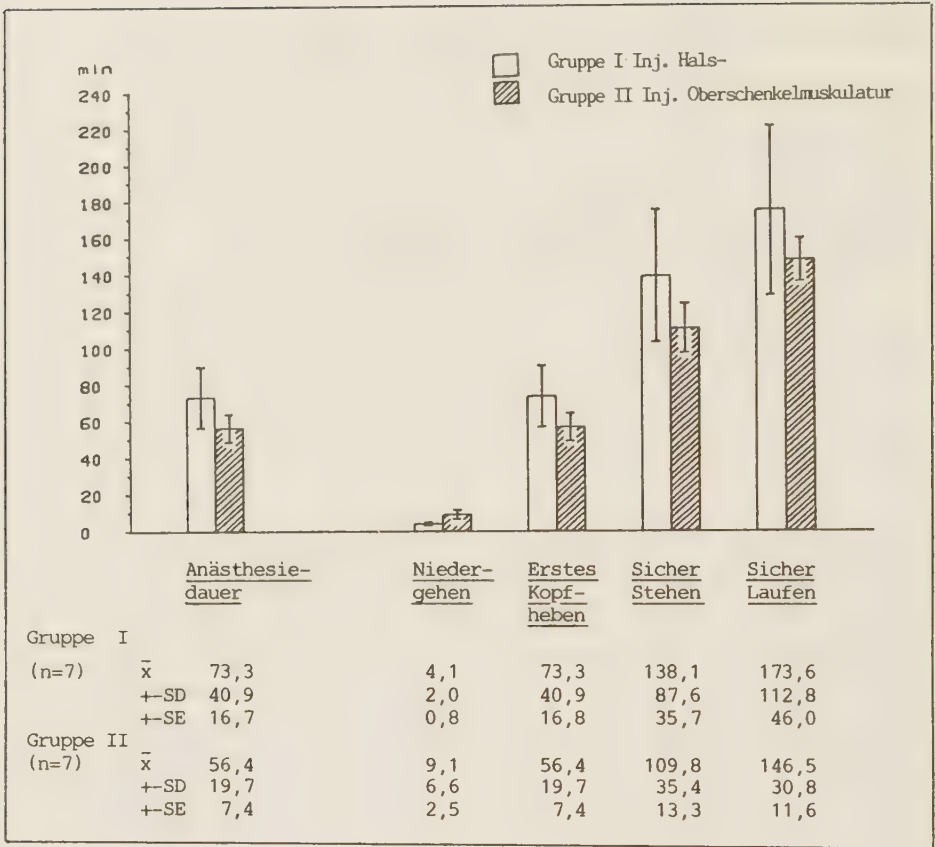


Abb. 2: Untersuchungsreihe B - Anästhesiedauer und Aufwach-Phase ohne Antagonisierung - mit Vergleich der Anästhetika - Injektionsstellen (Angaben in Minuten, Mittelwerte ($\bar{x}$) $\pm$ Standardfehler (SE))

$\bar{x}$ = Mittelwert
SD = Standardabweichung
SE = Standardfehler
(n)= Anzahl der Tiere

p = Signifikant ($p \leq 0.05$)

a : Vergleich Gruppe I mit Gruppe II

5.3 Untersuchungsreihe C -

Experimentelle Untersuchungen

5.3.1 Anästhesieverlauf und Aufwachphase nach Antagonisierung

(Tabelle 3)

Gruppe I - Antagonist: Tolazolin

Anästhesie: In Gruppe I mit insgesamt 5 Tieren beträgt das Durchschnittsgewicht 41 ± 14 kg. Die "Hellabrunner-Mischung" wird in einer Dosis von 0.4 ml/Tier injiziert. Das entspricht einer durchschnittlichen Xylazindosis von 1.5 ± 0.63 mg/kg KG und einer Ketamindosis von 1.2 ± 0.51 mg/kg KG. Die Tiere verlieren das Stehvermögen nach 2.8 ± 0.83 min. Die Anästhesietiefe wird bei vier Tieren mit + und einem Tier mit + beurteilt.

Nach Antagonisierung: Die Berührungsreflexe sind bei allen Tieren nach einer Minute positiv. Erstes Kopfhoben erfolgt nach 1.4 ± 0.54 min. Sicher stehen können die Tiere nach 9 ± 7.7 min und sicher laufen nach 13.4 ± 7.4 min. Das volle Reaktionsvermögen ist nach 15.8 ± 6.7 min gegeben.

Gruppe II - Antagonist: Kombination Yohimbin mit 4-Aminopyridin

Anästhesie: In Gruppe II mit insgesamt 6 Tieren beträgt das Durchschnittsgewicht 31 ± 8 kg. Die "Hellabrunner-Mischung" wird in einer Dosis von 0.4 ml/Tier injiziert. Das entspricht einer durchschnittlichen Xylazindosis von 1.6 ± 0.34 mg/kg KG und einer Ketamindosis von 1.3 ± 0.27 mg/kg KG. Niedergehen erfolgt in dieser Gruppe nach 2.8 ± 1 min. Die Anästhesietiefe wird bei vier Tieren mit +, bei drei Tieren mit + beurteilt.

Nach Antagonisierung: Die Berührungsreflexe sind bei allen Tieren nach 1 min positiv. Erstes Kopfhoben erfolgt nach 3.8 ± 1.83 min, sicheres Stehen nach 13.3 ± 8.1 min und sicheres Laufen nach 15.1 ± 8.1 min. Das volle Reaktionsvermögen ist nach 19.4 ± 5.8 min gegeben.

Gruppe III - Anästhesie - Kontrollgruppe

Anästhesie: In Gruppe III mit insgesamt 3 Tieren beträgt das Durchschnittsgewicht 61 ± 31 kg. Die "Hellabrunner Mischung" wird in einer Dosis von 0.4 ml/Tier injiziert. Das entspricht einer durchschnittlichen Xylazindosis von 1.0 ± 0.54 mg/kg KG und einer Ketamindosis von 0.8 ± 0.39 mg/kg KG. Die Tiere verlieren das Stehvermögen nach 3 ± 0.8 min. Die Anästhesietiefe wird bei zwei Tieren mit +, bei zwei Tieren mit $\pm$ beurteilt. Während der 50-minütigen Beobachtungszeit ist kein Meßparameter positiv.

Tab. 3: Untersuchungsreihe C - Zeitlicher Verlauf der Aufwachphase - Angaben in Minuten

		Erstes Kopf- heben	Sicher Stehen	Sicher Laufen	Volles Reaktions- vermögen
Gruppe I:	$\bar{x}$	1.4	9	13.4	15.8
Antagonist	$\pm$ SD	0.54	7.7	7.4	6.7
Tolazolin	p:				
(n=6)					
Gruppe II:	$\bar{x}$	3.8	13.3	15.1	19.4
Antagonist	$\pm$ SD	1.83	8.1	8.1	5.8
Yoh mit 4-AP	p:				
(n = 6)					
Gruppe III:	$\bar{x}$	nicht während 50-minütiger Beobachtungszeit			
Anästhesie	$\pm$ SD				
ohne Anta- gonisierung	p:				
(n=3)					

$\bar{x}$: Mittelwert

$\pm$ SD: Standardabweichung

(n) : Anzahl der Tiere

p: Signifikanz ($p \leq 0.05$)

a: Vergleich Gruppe I mit Gruppe II

b: Vergleich Gruppe I mit Gruppe III

c: Vergleich Gruppe II mit Gruppe III

5.3.2 Herz-Kreislauf, Atmungssystem und Körpertemperatur

Die im Folgenden beschriebenen Werte stellen die Phasenmittelwerte (PHM) dar:

Phase I = Vorwert

Phase II = Anästhesiephase (20 min nach Anästhetika-injektion)

Phase III = erste fünf Minuten nach Antagonisierung und

Phase IV = folgende 25 Minuten nach Antagonisierung.

In den graphischen Darstellungen sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) im Verlauf und die Phasenmittelwerte (PHM) mit Standardfehler (SE) dargestellt. In den Tabellen erfolgt die Angabe der Phasenmittelwerte mit Standardabweichung (SD).

5.3.2.1 Herz-Kreislauf-System

Herzfrequenz

(Abb. 3, Tab. 4)

Die Herzfrequenz fällt bei allen drei Gruppen nach Anästhetika-Injektion gegenüber Phase I ab. Während Phase II bleibt der Wert bei allen drei Gruppen auf diesem Niveau konstant. In Gruppe I (Tolazolin als Antagonist) fällt die Herzfrequenz von Phase I mit 97 auf 60.6 (Phase II) ab und steigt in Phase III auf 115 an, wobei im Verlauf die Herzfrequenz in der ersten Minute nach Antagonisierung steil ansteigt und bis zur fünften Minute wieder steil abfällt. In Phase IV liegt der PHM bei 87.2.

In Gruppe II (Antagonisten: Yohimbin/4-Aminopyridin) fällt der PHM in Phase I von 100.3 auf 70 ab und steigt in Phase II auf 83.7 an. In Phase IV beträgt er 81.6. Phase III und IV sind signifikant gegenüber Phase II erhöht.

Bei der Anästhesie-Kontrollgruppe verändern sich die PHM nach dem Abfall in Phase II von 96.0 auf 70.3 im Folgenden nur wenig mit ansteigender Tendenz (Tab. 4).

Tab. 4: Untersuchungsreihe C -
Herzfrequenz (1/min). Angabe des Phasenmittelwertes
 PHM $\pm$ Standardabweichung (SD) und Standardfehler (SE)
 für die Phase (Ph I) = Vorwert, Phase II (Ph II) =
 Anästhesiephase, Phase III (Ph III) = erste 5 min nach
 Antagonisierung, Phase IV (Ph IV) = folgende 25 min
 nach Antagonisierung.
 Gruppe I = Antagonist Tolazolin
 Gruppe II = Antagonist Yohimbin mit 4-Aminopyridin
 Gruppe III = Anästhesie ohne Antagonisierung

		Ph I	Ph II	Ph III	Ph IV
Gruppe I (n=5)	PHM :	97.0	60.6	115.0	87.2
	$\pm$ SD:	33.0	16.8	19.4	20.1
	$\pm$ SE:	16.5	8.4	9.7	10.0
	p:				
Gruppe II (n=6)	PHM :	100.3	70.2	83.7	81.6
	$\pm$ SD:	20.0	12.7	15.2	12.9
	$\pm$ SE:	8.1	5.2	6.2	5.2
	p:		d,e		
Gruppe III (n=3)	PHM :	96.0	70.3	72.6	74.5
	$\pm$ SD:	16.9	5.6	3.7	7.5
	$\pm$ SE:	12.0	3.2	2.1	4.3
	p:				

(n) = Anzahl der Tiere

p: Signifikanz ($p \leq 0.05$)

Vergleich der Phasen innerhalb der Gruppen:

a: Ph I mit Ph II

d: Ph II mit Ph III

b: Ph I mit Ph III

e: Ph II mit Ph IV

c: Ph I mit Ph IV

f: Ph III mit Ph IV

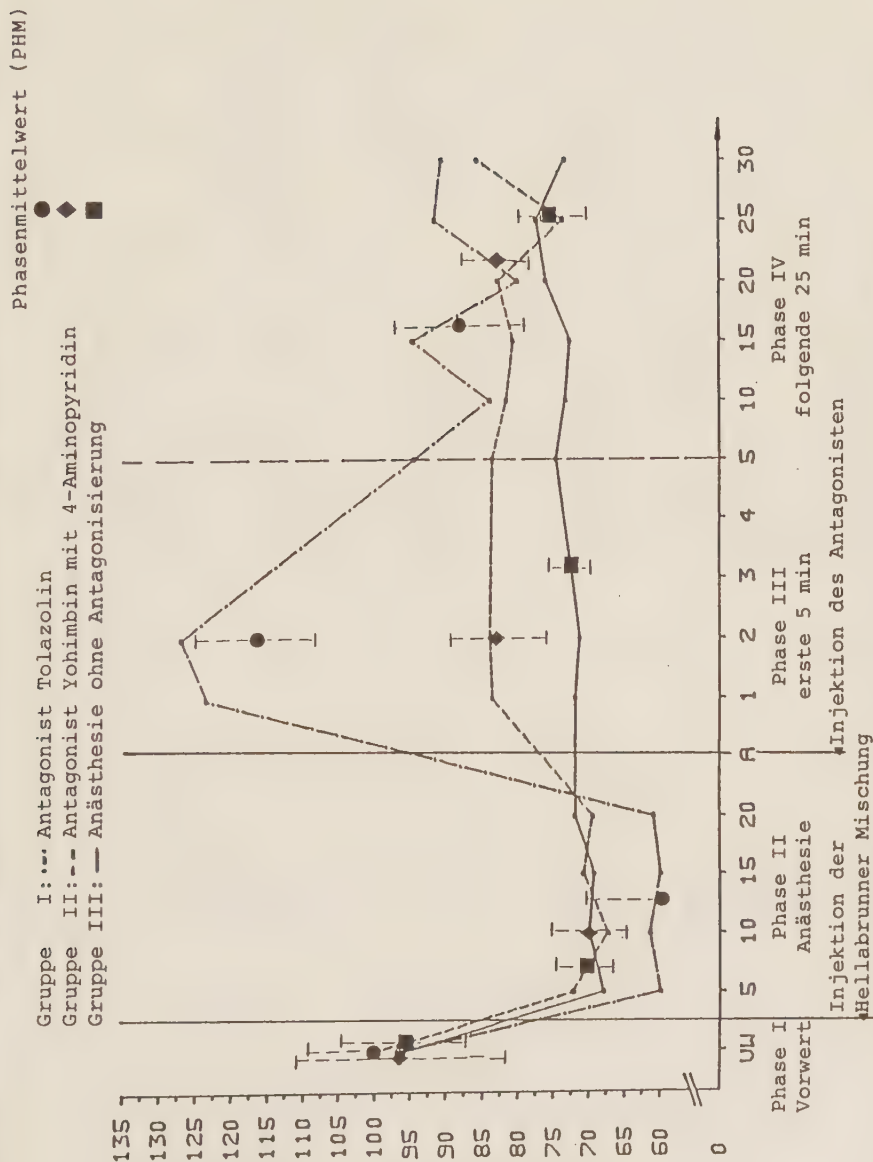


Abb. 3: Untersuchungsreihe C - Herzfrequenz (1/min) während Anästhesie und nach Antagonisierung. Darstellung des Verlaufs der Mittelwerte über die Gesamtdauer des Versuches mit eingezeichneten Phasenmittelwerten (PHM) + Standardfehler (SE) für die vier Phasen

Mittlerer, arterieller Blutdruck (mmHg)

(Abb. 4, Tab. 5)

Von Phase I zu Phase II steigen die PHM-Werte an, wobei die Ausgangswerte und das Maß des Anstiegs zwischen den Gruppen unterschiedlich sind. Die hohen PHM-Werte in Gruppe I während Phase II kommen hauptsächlich durch zwei Tiere, ein Skuddenschaf und ein Zackelschaf, zu Stande.

Der Verlauf in Phase II:

Nach anfänglichem Anstieg fällt der $P_{a_{mean}}$ wieder auf annähernd Vorwert-Niveau ab. In Gruppe I fällt der PHM-Wert von 111.9 in Phase II auf 81.5 in Phase III ab. Im Verlauf fällt der Wert in der ersten Minute nach Antagonisierung steil ab und steigt bis Ende der Phase III weider steil an (Minimaler Wert in Phase III: 73 ± 19.74). In Phase IV steigt der PHM auf 104 an. In Gruppe II fällt der PHM von 102 in Phase II auf 96 in Phase III ab, und steigt während Phase III kontinuierlich an bis zu einem PHM von 108 in Phase IV. In Gruppe III fällt der Wert kontinuierlich ab von 100 in Phase II auf 94 in Phase III und 84 in Phase IV.

Tab. 5: Untersuchungsreihe C -
Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg). Angabe des
 Phasenmittelwertes PHM + Standardabweichung (SD)
 und Standardfehler (SE) für die Phase (Ph I) =
 Vorwert, Phase II (Ph II) = Anästhesiephase, Phase III
 (Ph III) = erste 5 min nach Antagonisierung, Phase IV
 (Ph IV) = folgende 25 min nach Antagonisierung.
 Gruppe I = Antagonist Tolazolin
 Gruppe II = Antagonist Yohimbin mit 4-Aminopyridin
 Gruppe III = Anästhesie ohne Antagonisierung

		Ph I	Ph II	Ph III	Ph IV
Gruppe I (n=5)	PHM :	104.2	111.9	81.5	104.5
	+ SD:	16.7	26.6	18.3	24.7
	+ SE:	8.3	13.3	9.1	12.3
	p:				
Gruppe II (n=6)	PHM :	99.3	102.2	96.6	108.4
	+ SD:	13.7	5.8	16.4	8.1
	+ SE:	5.6	2.3	6.7	3.3
	p:				
Gruppe III (n=3)	PHM :	89.0	100.3	94.6	84.2
	+ SD:	5.6	8.8	12.6	15.6
	+ SE:	4.0	5.0	7.3	9.0
	p:				

(n) = Anzahl der Tiere

p: Signifikanz ($p \leq 0.05$)

Vergleich der Phasen innerhalb der Gruppen:

a: Ph I mit Ph II
 b: Ph I mit Ph III
 c: Ph I mit Ph IV

d: Ph II mit Ph III
 e: Ph II mit Ph IV
 f: Ph III mit Ph IV

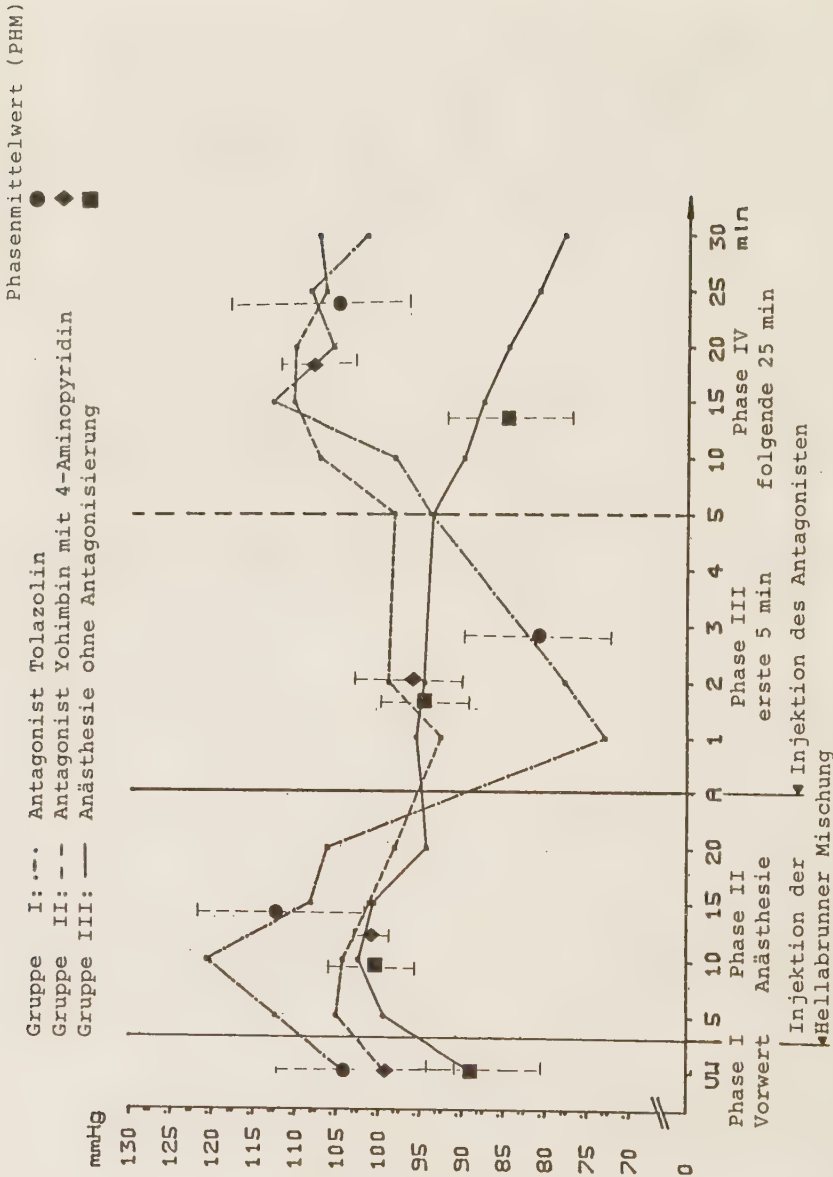


Abb. 4: Untersuchungsreihe C - Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) während der Anästhesie und nach Antagonisierung. Darstellung des Verlaufs der Mittelwerte über die Gesamtdauer des Versuchs mit eingezeichneten Phasenmittelwerten (pHM) + Standardfehler (SE) für die vier Phasen

Systolischer, arterieller Blutdruck (mmHg)

(Tab. 6, S. 98)

In Gruppe I steigt der PHM in Phase II mit 135 gegenüber Phase I mit 126 an. In Phase III folgt u.a. in den ersten zwei Minuten nach Antagonisierung ein Abfall auf 106 und in Phase IV wieder ein Anstieg auf Vorwert-Niveau. In Gruppe II fällt der PHM in Phase II gegenüber Phase I von 117 auf 112 leicht ab, um dann kontinuierlich in Phase III und Phase IV mit 125 ± 8.11 über Vorwert-Niveau anzusteigen. In Gruppe III fällt der PHM von 102 in Phase I nach kurzem Anstieg in Phase II kontinuierlich ab, bis auf 97 in Phase IV.

Diastolischer, arterieller Blutdruck (mmHg)

(Tab. 7, S. 98)

Gegenüber Phase I steigen in allen drei Gruppen die Werte in Phase II an. In Gruppe I fällt der Wert in der ersten Minute, in Phase III von PHM 96 (Phase II) auf 65 ab, um dann wieder anzusteigen auf 89 in Phase IV. In Gruppe II fällt der Wert von 91 in Phase II auf 79 ab und steigt dann kontinuierlich wieder auf 90 in Phase IV an. In Gruppe III fällt der PHM-Wert von Phase II kontinuierlich ab auf 84 in Phase IV.

Herzminutenvolumen (ml/min)

(Tab. 8, S. 98)

In allen untersuchten Gruppen (Gruppe I und II) fällt der PHM von Phase I nach Phase II ab (in Gruppe I von 6196 auf 3996); ab da erfolgt ein kontinuierlicher Anstieg bis auf 4573 in Phase IV.

Bei Gruppe II fällt der PHM ebenfalls von Phase I auf Phase II ab und steigt von 2622 auf 3595 in Phase II bzw. 3782 in Phase IV an, wobei in Phase III ein kurzer Anstieg im Mittelwert sofort nach Injektion und anschließend

ein erneuter Abfall auftritt. Phase IV ist signifikant erhöht gegenüber Phase II.

Schlagvolumen (ml/kg)

(Tab. 9, S. 98)

In Gruppe II fällt das Schlagvolumen von Phase I mit 1.5 über Phase II mit starken Schwankungen bis auf 1.1 in Phase III ab, steigt dann kontinuierlich wieder an bis auf Vorwert-Niveau. In Gruppe II fällt der PHM in Phase II gegenüber Phase I ab und steigt dann in Phase III von 1.38 auf 1.54, v. a. in der ersten Minute nach Antagonisierung an. Nach kurzem Abfall erfolgt ein erneuter Anstieg auf 1.68 in Phase IV. Phase IV ist gegenüber Phase II signifikant erhöht.

5.3.2.2 Atmungssystem und Säure-Basen-Haushalt

Atemfrequenz (1/min)

(Tab. 10, S. 99)

Die Atemfrequenz ist zwischen den einzelnen Gruppen und den einzelnen Tieren während Phase II sehr unterschiedlich. In Gruppe II steigt der HM von 51 auf 83 an und fällt in Phase II und IV bis auf 32 ab. In Gruppe II treten nach einem Abfall von Phase I mit 46 auf Phase II mit 37 keine wesentlichen Schwankungen in den PHM-Werten mehr auf. In Gruppe III fällt der PHM in Phase II gegenüber Phase I ab und steigt dann von 37 auf 40 in Phase III und 59 in Phase IV mit großen Schwankungen innerhalb der Gruppe an.

Arterieller Sauerstoffpartialdruck (mmHg)

(Tab. 11, S. 99)

In allen drei Gruppen fällt der PHM in Phase II gegenüber Phase I ab. Bei Gruppe I steigt der PHM in Phase III von 59.1 auf 67.8 und in Phase IV bis auf 77.7 an.

Im Verlauf ist sofort nach Injektion ein kurzer Anstieg mit nachfolgendem Abfall und erneutem kontinuierlichem Anstieg. In Gruppe II fällt der PHM von 87.1 in Phase I auf 76.8 in Phase II ab, um dann kontinuierlich wieder auf Vorwert-Niveau anzusteigen. Phase III ist dabei signifikant gegenüber Phase II erhöht.

In Gruppe III steigt der PHM nach einem Abfall von Phase I mit 78.3 auf 64.4 in Phase II, in den Phasen III und IV kontinuierlich an, erreicht aber mit 67 nicht den Vorwert.

Venöser Sauerstoff-Partialdruck (mmHg)

(Tab. 12, S. 99)

Die Werte fallen bei allen Gruppen nach Phase I ab und steigen in der Phase II wieder an. In Gruppe I fällt der Wert von 32.3 in Phase I auf 30.3 in Phase II ab, steigt dann in Phase III wieder auf 41 an, um erneut im Wert auf 38.8 abzufallen.

In Gruppe II ist der Verlauf entsprechend wie in Gruppe I; die Phasen III und IV sind gegenüber Phase II signifikant erhöht. In Gruppe III steigen die PHM-Werte aller Phasen kontinuierlich an von 35.9 in Phase I auf 41.1 in Phase IV.

Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck (mmHg)

(Tab. 13, S. 99)

In allen Gruppen steigt der Wert von Phase I über Phase II gleichsinnig an. In Gruppe I steigt der PHM von Phase I mit 33.3 bis Phase III mit 37.2 an und fällt dann bis Phase IV wieder ab auf 34.4.

In Gruppe II steigt der PHM von Phase I mit 28.1 auf 30.8 in Phase II an und bleibt dann auf diesem Niveau bis Phase IV mit 30.5. In Gruppe III steigt der Wert kontinuierlich an von 30.4 in Phase I auf 36.8 in Phase IV.

Venöser Kohlendioxid-Partialdruck (mmHg)

(Tab. 14, S. 99)

In Gruppe I steigt der PHM von Phase I mit 39.5 auf 42.4 in Phase II an und fällt dann in Phase III auf 39.3 ab, um in Phase IV erneut anzusteigen auf 40.5. In Gruppe II steigt der PHM kontinuierlich an von 33.3 in Phase I auf 36 in Phase IV. In Gruppe III ist ebenfalls ein kontinuierlicher Anstieg von 34.4 in Phase I auf 40.6 in der Phase IV.

Arterieller pH-Wert ($-\log H^+$)

(Tab. 15, S. 99)

In Gruppe I fällt der PHM kontinuierlich ab von 7.440 in Phase I auf 7.435 in Phase II bis auf 7.427 in Phase IV. In Gruppe II fällt der PHM von Phase I mit 7.444 zu Phase II leicht ab auf 7.441 und steigt dann kontinuierlich bis Phase IV auf 7.477 an. In Gruppe III fällt der PHM von Phase I bis Phase III ab, um dann wieder leicht von 7.473 in Phase III auf 7.474 anzusteigen.

Venöser pH-Wert ($-\log H^+$)

(Tab. 16, S. 99)

In Gruppe I fällt der PHM von Phase I mit 7.406 auf Phase II mit 7.391 ab und steigt dann wieder in Phase III an auf 7.422, um erneut in Phase IV auf 7.394 abzufallen.

Arteriell, aktuelles Standard-Bikarbonat (mmol/l)

(Tab. 17, S. 100)

In Gruppe I steigt der PHM von Phase I mit 22.8 bis Phase III mit 24.9 an und fällt in Phase IV auf 22.9 ab. In Gruppe II erfolgt ein kontinuierlicher Anstieg von 19.6 in Phase I auf 22.7 in Phase IV. In Gruppe III fällt der PHM von Phase I mit 25.2 zur Phase II auf 24.9 ab und steigt dann bis Phase IV kontinuierlich an bis auf 27.2.

Venöses, aktuelles Standard-Bikarbonat (mMol/l)

(Tab. 18, S.100)

In Gruppe I steigt der PHM von Phase I mit 25 auf 26 an und fällt dann auf 25.4 in Phase IV ab. In Gruppe II steigt der PHM von Phase I mit 20.6 zur Phase II leicht an, um dann bis Phase IV auf 23.8 anzusteigen. In Gruppe III steigt der PHM von Phase I mit 26.4 auf 28.4 in Phase IV an.

Arterieller Base-Excess (mMol/l)

(Tab. 19, S.100)

Bei Gruppe I steigt der PHM von -0.075 in Phase I auf 0.97 in Phase III an und fällt dann auf -0.73 in Phase IV ab. In Gruppe II steigt der PHM nach einem leichten Abfall von Phase I bis auf Phase IV kontinuierlich an. In Gruppe III steigt der PHM-Wert nach einem Abfall von Phase I auf Phase II erneut bis auf Vorwert-Niveau in Phase IV an.

Venöser Base-Excess (mMol/l)

(Tab. 20, S.100)

Der PHM in Gruppe I steigt von Phase I bis Phase III an und fällt dann zur Phase IV wieder ab. In Gruppe II steigt der PHM von Phase I bis Phase IV kontinuierlich an. In Gruppe III fällt der PHM von Phase I bis Phase III ab, um dann erneut anzusteigen, jedoch nicht auf Vorwert-Niveau.

5.3.2.3 Körpertemperatur

(Tab. 21, S.100)

In Gruppe I fällt der PHM von Phase I mit 39.0 auf Phase II mit 38.96 und Phase III mit 38.41 bis zur Phase IV auf 38.4 kontinuierlich ab.

In Gruppe II fällt der PHM von Phase I mit 39.6 auf 39.4 in Phase II bis auf 38.9 in Phase IV ab und steigt in Phase IV an auf 39.0. In Gruppe III fällt der PHM kontinuierlich ab von 40 in Phase I auf 39.4 in Phase IV.

5.3.2.4 Untersuchungsreihe C - Ergebnistabellen

Gruppe I - Antagonist Tolazolin, Gruppe II - Antagonist Yohimbin mit 4-Aminopyridin, Gruppe III - Anästhesie Kontrollgruppe
Phase I (Ph I) = Vorwert (VW), Phase II (Ph II) = Anästhesiephase (20 Minuten nach Anästhetikainjektion), Phase III (Ph III) = erste 5 Minuten nach Antagonisierung, Phase IV (Ph IV) = folgende 25 Minuten nach Antagonisierung
Angaben der Phasenmittelwerte (PHM) $\pm$ Standardabweichung (SD).

p: Signifikanz ($p \leq 0,05$) für die Tabellen 6 bis 21.

a = Vergleich von Phase I mit Phase II
b = Vergleich von Phase I mit Phase III
c = Vergleich von Phase I mit Phase IV
d = Vergleich von Phase II mit Phase III
e = Vergleich von Phase II mit Phase IV
f = Vergleich von Phase III mit Phase IV

Tab.6. Pa syst (mmHg) - Phasenmittelwert $\pm$ Standardabweichung

	Ph I	Ph II	Ph III	Ph IV
Gruppe I :	126 $\pm$ 19,4	135 $\pm$ 31	106 $\pm$ 18,5	126 $\pm$ 27,9
Gruppe II :	117 $\pm$ 10,3	112 $\pm$ 6,7	112 $\pm$ 20,5	125 $\pm$ 8,1
Gruppe III:	102 $\pm$ 2,8	112 $\pm$ 10,1	109 $\pm$ 11,2	97 $\pm$ 13,0

Tab.7. Pa diast (mmHg) - Phasenmittelwerte $\pm$ Standardabweichung

	Ph I	Ph II	Ph III	Ph IV
Gruppe I :	87 $\pm$ 20,2	96 $\pm$ 20,7	65 $\pm$ 16,1	89 $\pm$ 27,6
Gruppe II :	85 $\pm$ 15,1	91 $\pm$ 5,2	79 $\pm$ 14,5	90 $\pm$ 7,8
Gruppe III:	75 $\pm$ 14,8	86 $\pm$ 5,3	81 $\pm$ 11,8	72 $\pm$ 14,6

Tab.8. HMV (ml/ min) - Phasenmittelwert $\pm$ Standardabweichung

	Ph I	Ph II	Ph III	Ph IV
Gruppe I :	6196 $\pm$ 4240,4	3996 $\pm$ 2562,1	4372 $\pm$ 1943,7	4573 $\pm$ 2138,5
Gruppe II :	4858 $\pm$ 1663,5	2622 $\pm$ 649,9	3595 $\pm$ 1216	3782 $\pm$ 1180
Gruppe II	-	-	-	-

Tab.9. SV (ml) - Phasenmittelwert $\pm$ Standardabweichung

	Ph I	Ph II	Ph III	Ph IV
Gruppe I :	1,5 $\pm$ 4,59	1,91 $\pm$ 1,08	1,14 $\pm$ 0,24	1,56 $\pm$ 0,68
Gruppe II :	1,75 $\pm$ 0,60	1,38 $\pm$ 0,39	1,54 $\pm$ 0,41	1,68 $\pm$ 0,53
Gruppe III:	-	-	-	-

Tab.10. Atemfrequenz (1/ min) -Phasenmittelwert ± Standardabweichung

	Ph I	Ph II	Ph III	Ph IV
Gruppe I :	51 ± 26,4	83 ± 48,4	39 ± 8,8	32 ± 2,3
Gruppe II :	46 ± 27,7	37 ± 20,5	38 ± 15,3	37 ± 10,4
Gruppe III:	46 ± 19,7	37 ± 26,6	40 ± 20,6	59 ± 61,6

Tab.11. Pa O₂ arteriell (mmHg) -Phasenmittelwert ± Standardabweichung

	Ph I	Ph II	Ph III	Ph IV
Gruppe I :	78,5 ± 7,4	59,1 ± 11,7	67,8 ± 14,1	77,7 ± 7,4
Gruppe II :	87,1 ± 8,5	76,8 ± 4,8 p:d	85,9 ± 10,4	86,2 ± 14,4
Gruppe III:	78,3 ± 11,8	64,6 ± 3,8	65,1 ± 7,1	67,0 ± 10,7

Tab.12. Pa O₂ (mmHg) venös -Phasenmittelwert ± Standardabweichung

	Ph I	Ph II	Ph III	Ph IV
Gruppe I :	32,6 ± 6,4	30,3 ± 1,8	41,0 ± 8,4	38,8 ± 1
Gruppe II :	42,0 ± 5,2	36,7 ± 3,3 p:d,e	43,1 ± 2,8	40,7 ± 4,3
Gruppe III:	35,9 ± 1,5	37,5 ± 3,8	40,0 ± 4,0	41,1 ± 4,6

Tab.13. PaCO₂ (mmHg) arteriell-Phasenmittelwert ± Standardabweichung

	Ph I	Ph II	Ph III	Ph IV
Gruppe I :	33,3 ± 6,7	36,2 ± 7,4	37,2 ± 5,9	34,4 ± 5,3
Gruppe II :	28,5 ± 1,2	30,8 ± 3,1	30,8 ± 2,5	30,5 ± 1,5
Gruppe III:	30,4 ± 4,7	33,2 ± 1,3	35,2 ± 1,8	36,8 ± 2,3

Tab.14. PaCO₂ (mmHg) venös -Phasenmittelwert ± Standardabweichung

	Ph I	Ph II	Ph III	Ph IV
Gruppe I :	39,5 ± 8,5	42,4 ± 8,3	39,3 ± 7,0	40,4 ± 4,8
Gruppe II :	33,3 ± 2,4	34,3 ± 3,4 p:d,e	35,0 ± 2,9	36,0 ± 2,1
Gruppe III:	34,4 ± 0,1	37,6 ± 1,6	39,1 ± 2,3	40,6 ± 3,1

Tab.15. pH art (- log H⁺) -Phasenmittelwert ± Standardabweichung

	Ph I	Ph II	Ph III	Ph IV
Gruppe I :	7,440 ± 1,71 ⁻²	7,435 ± 3,89 ⁻²	7,430 ± 4,5 ⁻²	7,427 ± 3,9 ⁻²
Gruppe II :	7,444 ± 2,22 ⁻²	7,441 ± 1,703 ⁻²	7,463 ± 2,01 ⁻²	7,477 ± 3,05 ⁻²
Gruppe III:	7,517 ± 1,5 ⁻²	7,48 ± 3,5 ⁻²	7,473 ± 1,10 ⁻²	7,474 ± 2,15 ⁻²

Tab.16. pH ven (-logH⁺) -Phasenmittelwert ± Standardabweichung

	Ph I	Ph II	Ph III	Ph IV
Gruppe I :	7,406 ± 1,71 ⁻²	7,391 ± 4,14 ⁻²	7,422 ± 2,53 ⁻²	7,394 ± 5,04 ⁻²
Gruppe II :	7,397 ± 2,99 ⁻²	7,383 ± 1,435 ⁻²	7,419 ± 1,92 ⁻²	7,433 ± 2,69 ⁻²
Gruppe III:	7,507 ± 1,83 ⁻²	7,465 ± 4,04 ⁻²	7,454 ± 3,34 ⁻²	7,45 ± 2,83 ⁻²

Tab.17. HCO_3^- art. (mMol/l) - Phasenmittelwert $\pm$ Standardabweichung

	Ph I	Ph II	Ph III	Ph IV
Gruppe I :	22,8 $\pm$ 3,81	24,3 $\pm$ 3,29	24,9 $\pm$ 4,2	22,9 $\pm$ 5,53
Gruppe II :	19,6 $\pm$ 1,46	20,8 $\pm$ 1,91	22,2 $\pm$ 2,4	22,7 $\pm$ 2,79
Gruppe III:	25,2 $\pm$ 2,54	24,9 $\pm$ 2,34	26,0 $\pm$ 1,81	27,2 $\pm$ 3,03

Tab.18. HCO_3^- (mMol/l) - ven - Phasenmittelwert $\pm$ Standardabweichung

	Ph I	Ph II	Ph III	Ph IV
Gruppe I :	25,0 $\pm$ 4,43	25,1 $\pm$ 3,70	26 $\pm$ 2,79	25,4 $\pm$ 4,61
Gruppe II :	20,6 $\pm$ 2,32	20,8 $\pm$ 2,14	23 $\pm$ 2,21	23,8 $\pm$ 1,15
Gruppe III:	26,4 $\pm$ 0,49	27,3 $\pm$ 2,56	27,7 $\pm$ 3,35	28,4 $\pm$ 3,49

Tab.19. BE (mMol/l) art. - Phasenmittelwert $\pm$ Standardabweichung

	Ph I	Ph II	Ph III	Ph IV
Gruppe I :	-7,5 $\pm$ 2,8	1,05 $\pm$ 2,14	0,9 $\pm$ 4,3	-0,1 $\pm$ 5,14
Gruppe II :	-1,7 $\pm$ 0	-0,8 $\pm$ 0	2,4 $\pm$ 0	3,1 $\pm$ 0
Gruppe III:	4,1 $\pm$ 0,91	2,8 $\pm$ 2,63	3,3 $\pm$ 1,93	4,3 $\pm$ 3,19

Tab.20. BE (mMol/l) ven - Phasenmittelwert $\pm$ Standardabweichung

	Ph I	Ph II	Ph III	Ph IV
Gruppe I	0,9 $\pm$ 3,26	1,2 $\pm$ 2,02	2,2 $\pm$ 1,61	1,03 $\pm$ 4,62
Gruppe II	-2,9 $\pm$ 0	-1,6 $\pm$ 0	1,3 $\pm$ 0	3,0 $\pm$ 0
Gruppe III	6,5 $\pm$ 3,18	5,1 $\pm$ 4,45	5,0 $\pm$ 4,85	5,7 $\pm$ 5,16

Tab.21. Temperatur ($^{\circ}\text{C}$) - Phasenmittelwert $\pm$ Standardabweichung

	Ph I	Ph II	Ph III	Ph IV
Gruppe I :	39,0 $\pm$ 1,57	38,9 $\pm$ 1,36	38,6 $\pm$ 1,52	38,4 $\pm$ 1,66
Gruppe II :	39,6 $\pm$ 0,59	39,4 $\pm$ 0,66	38,9 $\pm$ 0,79	39,0 $\pm$ 0,73
Gruppe III:	40,0 $\pm$ 0,14	39,7 $\pm$ 0,37	39,5 $\pm$ 0,53	39,4 $\pm$ 0,75

6. DISKUSSION

6.1 Zu den Versuchen

Die Untersuchungen im Tierpark wurden ausschließlich an Tieren durchgeführt, die im Rahmen der tierärztlichen Betreuung anästhesiert werden mußten. Die Tiere sind deshalb zufällig ausgewählte Vertreter unterschiedlicher Gattungen mit unterschiedlichem Gewicht, Alter und Gesundheitszustand. Die Wirkung der α_2 -Antagonisten wird so praxisnah untersucht. Um weitere Aussagen über Veränderungen im Herz-Kreislauf- und Atmungssystem machen zu können, wird begleitend dazu eine experimentelle Untersuchung an Schafen durchgeführt. Die Bedingungen, die bei Anästhesien im Tierpark vorliegen, werden dabei weitgehend auf die experimentellen Studien übertragen. So sind die Tiere ebenfalls zufällig ausgewählte Vertreter unterschiedlicher, im Zoo gehaltener Schafarten mit unterschiedlichem Gewicht und Alter. Die Dosierung der Anästhetika erfolgt wie im Tierpark nach dem Schätzwicht.

6.2 Anästhesie

Bei der "Hellabrunner Mischung" handelt es sich um eine, in der Praxis der Wildtierimmobilisation bewährte Anästhetika-Kombination. Aufgrund der einfachen Zubereitung, der geringen benötigten Volumina und aus den Erfahrungen zahlreicher Anästhesien wird diese Mischung vor allem bei der Verwendung des Blasrohrs als günstig erachtet. Durch den hohen Xylazinantil kommt es, nach den Erfahrungen von WIESNER (132) und SCHULZ (110) auch bei schnellflüchtigen und nervösen Tieren zum raschen Niederlegen. Der hohe Anteil Xylazin in der Mischung kann vor allem beim Wiederkäuer negative Folgen haben. So ist die Gefahr der Tympanie und der xylazinbedingten Herzkreislaufdepression erhöht. JESSUP (57) lehnt deshalb die Anwendung von diesem Mischungsverhältnis beim Wiederkäuer ab.

Das Auftreten von Tympanie auch nach alleiniger Xylazin-Anästhesie wird in der Literatur sehr unterschiedlich beurteilt, wobei nach i.m.-Injektion der Anästhetikakombination selten über Tympanie berichtet wird. Bei den eigenen Untersuchungen trat bei keinem Tier Tympanie auf, was sich mit den Beobachtungen von WIESNER deckt und durch Untersuchungen beim Kalb von RINGS und MUIR (97) bzw. WATERMAN (127) sowie beim Lama durch WHITE (130) bestätigt wird.

Die Herz-Kreislauf-Veränderungen sind abhängig vom Anteil Ketamin/Xylazin im Mischungsverhältnis und von der Applikationsform. So ist nach MUIR (87) eine simultane i.v.-Injektion mit einer starken Kreislaufdepression und Hypoxämie verbunden, wogegen nach simultaner i.m.-Injektion von Ketamin und Xylazin, allerdings in anderen als in dieser Arbeit verwendeten Dosierungen (97, 127), die Herz-Kreislauf-Parameter nicht wesentlich beeinflusst werden. Bei den eigenen Untersuchungen im Tierpark kann die initiale Herzfrequenz nicht bestimmt werden, da man die Tiere erst nach dem Niedergehen untersuchen kann. Nach dem Niedergehen fällt die Herzfrequenz im weiteren Verlauf der Anästhesie jedoch bei keinem Tier weiter ab. In den eigenen experimentellen Untersuchungen beim Schaf wird nach Injektion der "Hellabrunner Mischung" bei allen Tieren ein initialer Herzfrequenzabfall von 30% bis 40% gemessen. Im weiteren Verlauf der Anästhesie decken sich die Ergebnisse mit den Beobachtungen im Tierpark; die Herzfrequenz bleibt konstant auf diesem niedrigen Niveau. Über die Veränderungen in der Atemfrequenz nach Ketamin/Xylazin-Injektion beim Wiederkäuer werden in der Literatur unterschiedliche Angaben gemacht. So stellt NOWROUZIAN (89) beim Schaf nach i.m.-Injektion der Anästhetika-Kombination einen Atemfrequenzabfall fest. Beim Kalb wird sowohl ein Absinken (5), als auch ein Anstieg (97, 127) beobachtet. Die Autoren, die einen Anstieg in der Frequenz beschreiben, stellen außerdem eine Veränderung im Atemtyp fest.

Die Atmung wird flach und unregelmäßig. WATERMAN (127) schreibt diese Veränderung der atemstimulierenden Wirkung von Ketamin zu. Allerdings sprechen Beobachtungen von ZINGONI (137) und HSU et al. (55) dagegen, die beim Schaf nach alleiniger Xylazin-Applikation Tachypnoe feststellen. Die atemdepressorische Wirkung der Ketamin/Xylazin-Kombinationsanästhesie kommt durch den übereinstimmend in der Literatur beschriebenen, abfallenden O_2 - und den ansteigenden CO_2 -Partialdruck zum Ausdruck (87, 88, 97).

Bei den eigenen Untersuchungen im Tierpark sind starke individuelle Unterschiede aufgetreten, so daß die Veränderungen in der Atmung in Xylazin/Ketamin-Anästhesie wohl mehr von der Aufregung vor der Injektion, der Dauer bis zum Wirkungseintritt und der individuellen Kondition abhängen. Eine bestehende Tachypnoe geht nach den Ergebnissen der klinischen und experimentellen Studie nach Ketamin/Xylazin-Injektion nur selten in eine ruhige Atmung über.

6.3 Zum Wirkungseintritt und zur Dauer der Anästhesie

Bei scheuen Wildtieren hängt der Wirkungseintritt der Anästhesie sehr von der Beunruhigung vor der Anästhetika-Injektion ab (86). Annäherung von Menschen, Treiben und Unruhe führen beim Wildtier rasch zur vermehrten Katecholaminausschüttung und damit zu Streß- und Fluchtkreaktionen. Eine flache, schnelle Atmung, verbunden mit starker Muskeltätigkeit und die damit auftretende Azidose führen zu Beeinflussungen des vegetativen Nervensystems und zu einer vermehrten Freisetzung von Ca^{++} , was wiederum die Wirksamkeit von Anästhetika an erregbaren Membranen herabsetzen kann.

Des weiteren beeinflußt die Resorption des Anästhetikums den Wirkungseintritt. So tritt nach Zusatz von Hyaluronidase zum Anästhetikum bei i.m.-Injektion die Wirkung rascher ein als ohne dessen Zusatz.

Eine höhere Dosis als 150 I.E., wie sie von HATLAPA und WIESNER (44) empfohlen werden, bringt keine Wirkungsbesserung, wobei GODARD (30) mit 60 I.E. den gleichen Effekt erzielt.

In den eigenen Untersuchungen - Untersuchungsreihe B - wird die Bedeutung der Injektionsstelle für Wirkungseintritt und Anästhesietiefe untersucht. Verglichen werden die beiden bevorzugten Injektionsstellen bei der Distanzinjektion, die Halsmuskulatur und die Oberschenkelmuskulatur. Die Anästhetikawirkung tritt nach Injektion in die Halsmuskulatur deutlich früher ein und hält länger an als bei Injektion in die Oberschenkelmuskulatur. Die Anästhesiequalität ist bei Injektion in die Oberschenkelmuskulatur schlechter. Diese Ergebnisse bestätigen die Erfahrungen von JONES (60) und WIESNER (131). Die Resorption muß deshalb am Hals schneller und gründlicher ablaufen als am Oberschenkel. Obwohl am Hals die bessere Wirkung erzielt wird, ist hier die Gefahr groß, bei Fehlschüssen Gefäße und Nervenbahnen zu treffen. Die Wahl der Injektionsstelle hängt bei der Distanzimmobilisation nicht nur von der besseren Wirksamkeit, sondern auch von der Größe und Bemuskelung des Tieres ab, sowie der Position des Blasrohrschützen zum Tier.

Die Dauer und Tiefe der Anästhesie ist schon aufgrund der ungenauen Dosierung des Anästhetikums nach Schätzwert bei der Distanzimmobilisation individuell sehr unterschiedlich. Nach Angaben von WIESNER und von HEGEL (133) beträgt die Dauer des chirurgischen Toleranzstadiums bei der "Hellabrunner Mischung" 40 bis 60 Minuten. JESSUP (57) gibt beim Maultierhirsch bis zum Erlangen der Reaktionsfähigkeit nach Xylazin/Ketamin-Anästhesie 150 Minuten an. Nach alleiniger Injektion von Xylazin-Dosierungen zwischen 1 mg/kg KG und 4 mg/kg KG werden bis zu 6 Stunden Aufwachzeit beim Hirsch angegeben. Bei den eigenen Untersuchungen an Schafen liegen die Aufwachzeiten nach Injektion in den Hals bei durchschnittlich 173 Minuten bzw. 146 Minuten bei der Injektion in die Oberschenkelmuskulatur.

6.4 Zur Wirkung der Antagonisten bei den klinischen Untersuchungen im Tierpark und bei den experimentellen Studien an Schafen

Aufgrund der Heterogenität der Tiere und den unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen ist ein statistischer Vergleich der Herz-Kreislauf- und Atemparameter zwischen den Gruppen bei den experimentellen Untersuchungen nicht sinnvoll. Begleitend zu den Untersuchungen im Tierpark können Aussagen über Veränderungen bei Parametern gemacht werden, die unter Feldbedingungen nicht untersucht werden können, z. B. Veränderungen im Blutdruck und Blutgaswerte. Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse bei den experimentellen Untersuchungen mit den Ergebnissen im Tierpark zu kontrollieren, werden bei den Tierparktieren neben den klinischen Untersuchungen auch Herz-Kreislauf, Atmung, Temperatur und venöse Blutgaswerte gemessen.

Betrachtet man die Wirkung der Antagonisten bei allen im Tierpark untersuchten Tieren, so sind trotz des unterschiedlichen Tiermaterials und den starken Variationen in der Anästhesiequalität die Reaktionen der Tiere nach der Antagonisierung für die einzelnen Antagonistengruppen weitgehend einheitlich.

Vergleicht man den zeitlichen Verlauf der Aufwachphase, so erwachen die mit Tolazolin behandelten Wildwiederkäuer nach durchschnittlich 2 Minuten, bei der Kombination von Yohimbin mit 4-Aminopyridin nach 1.5 Minuten und bei der Yohimbin-Gruppe nach 6 Minuten. Sicheres Stehvermögen zeigen die Tiere nach Tolazolin-Injektion nach durchschnittlich 6 Minuten, bei Yohimbin und der Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin nach ca. 20 Minuten. Die Zeit, bis die Tiere sicher laufen können und das volle Reaktionsvermögen haben, ist nach Injektion von Tolazolin mit 8 Minuten signifikant kürzer als nach Injektion von Yohimbin/4-Aminopyridin mit durchschnittlich 39 Minuten und nach Yohimbin mit 46 Minuten.

Die Anästhesiedauer bei den Tieren ohne Antagonisierung - Untersuchungsreihe B - ist mit zwei bis drei Stunden deutlich länger als mit Antagonisierung. Entsprechendes wird bei den klinischen Parametern in den experimentellen Untersuchungen - Untersuchungsreihe C - festgestellt. Die Schafe, bei denen Tolazolin injiziert wird, zeigen das volle Reaktionsvermögen nach 15 Minuten bzw. 19 Minuten nach Injektion von Yohimbin/4-Aminopyridin. Die Tiere, bei denen die "Hellabrunner Mischung" nicht antagonisiert wird, erwachen innerhalb der 50 Minuten Beobachtungszeit nicht.

Die Aufwachphase bei den Tierpark-Tieren ist nach Tolazolin-Injektion durch ein rasches Erwachen, ein schnelles Aufstehen und sofortiges, sicheres Stehvermögen gekennzeichnet. Ein Zurückfallen in die Sedation oder ein anästhesiebedingtes Niedergehen innerhalb von 60 Minuten wird nach dem Aufstehen nicht mehr beobachtet. Tolazolin wird bei den Tierparktieren in Dosierungen zwischen 1 mg/kg und 5 mg/kg KG verwendet. Bei Axishirsch, Damhirsch, Mufflon und Gemse werden mit 1.5 bis 2 mg/kg KG gute Wirkungen erreicht. Gemen sind bei höheren Dosierungen nach der Antagonisierung nervös und schreckhaft. Bei Elchen, Mhorrgazellen und Schwarzkopfschafen wird mit einer Dosierung von 3 bis 5 mg/kg KG Tolazolin eine gute Wirkung erzielt.

Bei den experimentellen Untersuchungen - Untersuchungsreihe C - wird in den ersten 5 Minuten nach Tolazolin-Injektion ein starker Herzfrequenzanstieg beobachtet, der mittlere Blutdruck fällt in dieser Zeit stark ab. Eine Normalisierung der Werte tritt nach 5 Minuten ein. Die Atemfrequenz fällt nach kurzzeitiger Atempause in den folgenden 20 Minuten nach Antagonisierung ab und die Atmung ist nach drei bis vier tiefen Atemzügen flach und unregelmäßig.

Bei den Tieren im Tierpark wird ebenfalls, soweit meßbar, ein initialer Herzfrequenzanstieg und eine kurzzeitige Atempause nach Tolazolin-Injektion beobachtet.

Diese kurzwirkende Kreislaufstimulation ist erklärbar durch die histaminartige Wirkung bzw. Histaminfreisetzung durch Tolazolin. So findet HALM (40) beim Kaninchen entsprechende klinische Erscheinungen, verbunden mit einer Erhöhung des Histaminspiegels. Nach BUSH et al. (14) ist die Kreislaufstimulation durch Tolazolin beim Menschen hauptsächlich auf seine histaminartigen Wirkungen zurückzuführen.

Auf die Atemfrequenz hat Tolazolin nur kurz eine steigern- de Wirkung. Insgesamt wird die anästhesiebedingte Hypoxämie sofort nach der Injektion nicht entscheidend verbessert, was sich mit den Beobachtungen von GREGORY et al. (35) beim Lamm deckt.

Nach der Injektion der Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin wird klinisch bei den Tieren im Tierpark ein rasches Er- wachen beobachtet. Anschließend folgt jedoch eine bis zu drei Stunden dauernde Phase mit gedämpftem Verhalten und Schläfrigkeit, aus der die Tiere jedoch leicht erweckbar sind. Die xylazinbedingte Bradykardie wird aufgehoben. Eine Tachykardie, wie nach Tolazolin tritt nach Yohimbin/- 4-Aminopyridin-Injektion weder bei den experimentellen noch bei den Tierpark-Untersuchungen auf.

Insgesamt sind die Herz-Kreislauf-Veränderungen sofort nach der Injektion weniger ausgeprägt als nach Tolazolin-Injektion. Die Herzfrequenz, das Herz-Minuten-Volumen und das Schlagvolumen steigen in der ersten halben Stunde nach Antagonisierung kontinuierlich an, ebenso der arterielle Sauerstoffpartialdruck. Die Normalisierung der Herz-Kreislauf- und Atemfunktionen erfolgt, entsprechend den klinischen Beobachtungen im Tierpark, nach Antagonisierung langsam aber kontinuierlich (durchschnittlich 40 Minuten nach Antagonisierung bis zum sicheren Stehen).

Muskeltremor und Konvulsionen, wie sie bei zwei Damhirschen und bei einer Mhorr gazelle unter Yohimbin/4-Aminopyridin auftreten, werden in der Literatur beim Rothirsch beschrieben (79): Die zentral erregende Wirkung wird auf das 4-Aminopyridin zurückgeführt. Bei den eigenen Untersuchungen treten diese Erscheinungen nach Senken der 4-Aminopyridin-Dosis von 0.5 mg/kg KG auf 0.3 mg/kg KG beim Damhirsch nicht mehr auf.

Beim Yohimbin in einer Dosierung von 0.25 mg/kg KG wird im Tierpark klinisch nur eine unzureichende Wirkung festgestellt, d.h. ein Rückfallen in die volle Sedation, ein häufig anästhesiebedingtes Niedergehen und Somnolenz über eine längere Zeit nach raschem Erwachen wird beobachtet. Entsprechendes wird in der Literatur beim Kalb (36) und beim Hirsch (57, 79) beschrieben. JESSUP (58) führt das auf die ungenügende antagonisierende Wirkung von Yohimbin auf Ketamin zurück, KREEGER und SEAL (69) bestätigen beim Wolf, LYNCH und LYNN (78) beim Rhesusaffen eine ungenügende antagonisierende Wirkung von Yohimbin auf die Ketamin-Anästhesie. Eine Erhöhung der Dosis auf 0.68 mg/kg KG Yohimbin haben nach RENECKER et al. (94) bei der Ketamin/Xylazin-Anästhesie keine Wirkungssteigerung zur Folge. Die Nebenwirkungen wie Unruhe und Konvulsionen nehmen jedoch zu. Da die klinische Wirkung von Yohimbin nicht überzeugend war, wurden keine begleitenden experimentellen Studien am Schaf durchgeführt.

Um zu prüfen, ob die Aufwachzeiten nach Antagonisierung von der Anästhesiedauer abhängen, wird eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Bei Tolazolin, nach dessen Injektion die Tiere fast ausnahmslos schnell das volle Reaktionsvermögen erreichen, ist keine lineare Beziehung zur Anästhesiedauer zu erkennen. Das gilt ebenso für die Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin, wo die Tiere ebenfalls schnell erwachen, aber noch stundenlang somnolent erscheinen.

Lediglich unter Yohimbin besteht eine gewisse Beziehung zwischen der Anästhesiedauer und der Dauer der Aufwachzeit. Da Yohimbin ein kompetitiver Antagonist zu Xylazin ist, besteht eine gewisse Dosis-Wirkungsbeziehung. 4-Aminopyridin wirkt, neben allgemeiner Verstärkung der Neurotransmitterfreisetzung, verkürzend auf die Aufwachphase nach Ketamin-Anästhesie. so daß bei der Kombination von Yohimbin mit 4-Aminopyridin eine bessere Wirkung erzielt werden kann.

6.5 Schlußbetrachtung

Mit Tolazolin wird die Aufwachphase am stärksten verkürzt, wobei sofort nach der Injektion starke Veränderungen in den Herz-Kreislauf-Funktionen auftreten. Die Belastung ist in dieser Phase sehr hoch für den Organismus. Nach der Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin tritt klinisch die Wirkung rasch ein, bis zum Erlangen der vollen Reaktionsfähigkeit dauert es jedoch länger. Die Veränderungen in den Herz-Kreislauf-Funktionen sind sofort nach der Injektion weniger ausgeprägt, so daß die Aufwachphase für das Tier schonender abläuft. Bei Yohimbin sind die klinischen Veränderungen im Vergleich zu den anderen Antagonisten nicht überzeugend. Die Anästhesiedauer wird jedoch ebenfalls verkürzt.

Bei Herz-Kreislauf-kranken, nervösen und aggressiven Tieren ist der Kombination Yohimbin/4-Aminopyridin der Vorzug zu geben. Soll jedoch ein sehr rasches Aufstehen erfolgen, ist bei gesunden Tieren der Einsatz von Tolazolin vorteilhafter.

7. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird die Antagonisierung der Anästhesie mit "Hellabrunner Mischung" (Xylazin ca. 125 mg/ml mit Ketamin 100 mg/ml) bei Zoo-Wildwiederkäuern untersucht. Die verwendeten² Antagonisten sind Tolazolin, Yohimbin und die Kombination Yohimbin mit 4-Aminopyridin. Die Wirkung der Antagonisten auf die Aufwachphase und klinisch erfaßbare Atem- und Kreislaufbedingungen wird unter Praxisbedingungen an Wildwiederkäuern im Tierpark untersucht. Begleitend dazu wird die Wirkung auf Herz-Kreislauf-, Atmung- und Blutgasparameter in einer experimentellen Studie am Schaf herausgestellt.

Vergleicht man die verwendeten Antagonisten, so ist bei den Zoo-Wildwiederkäuern die Zeit bis zum Erlangen des sicheren Stehvermögens nach Tolazolin-Injektion mit 8 Minuten signifikant kürzer als bei den anderen Antagonisten. Bei den experimentellen Untersuchungen wird in den ersten 5 Minuten nach Tolazolin-Injektion ein initialer starker Herzfrequenzanstieg mit nachfolgendem Frequenzabfall gemessen. Der arterielle Blutdruck fällt initial ab und steigt in den ersten 5 Minuten nach Antagonisten-Injektion wieder an. Nach der Injektion von Yohimbin mit 4-Aminopyridin können die Tiere im Tierpark nach durchschnittlich 40 Minuten sicher laufen. Nach dem Erwachen sind sie leicht sediert, aber ansprechbar. Bei den experimentellen Untersuchungen sind die Veränderungen im Herz-Kreislauf- und Atmungssystem in den ersten 5 Minuten nach der Injektion wenig ausgeprägt. Während der 30-minütigen Beobachtungszeit nach Antagonisierung wird die Xylazin-bedingte Bradykardie aufgehoben, eine Tachykardie wie bei Tolazolin tritt nicht auf. Der arterielle Blutdruck und der arterielle Sauerstoffpartialdruck steigen in dieser Zeit kontinuierlich an.

Nach der alleinigen Verabreichung von Yohimbin ist bei den Zoo-Wiederkäuern die Wirkung auf die Aufwachphase im Vergleich zu den anderen Antagonisten unzureichend. Bei den Tieren wird häufig ein Zurückfallen in die volle Sedation, anästhesiebedingtes Niedergehen sowie stundenlange Somnolenz beobachtet.

8. SUMMARY

Antagonization of xylazine/ketamine anaesthesia "Hella-brunner Mischung" by tolazoline, yohimbine and the combination yohimbine/4-aminopyridine.

Clinical and experimental studies in zoo ruminants.

The ability of the antagonists tolazoline, yohimbine and the combination of yohimbine with 4-aminopyridine to reverse the effects of xylazine/ketamine anaesthesia "Hella-brunner Mischung" (appx. 125 mg/ml xylazine and 100 mg/ml ketamine) on several non-domestic zoo ruminants is evaluated. Arousal time, recovery time, heart rate and respiratory rate are investigated under field conditions in the zoo. Physiological changes in circulatory and respiratory functions are studied on sheep in series of experiments. Comparing the clinical effects of the antagonists on the zoo animals, time to walk is significantly reduced after injection of tolazoline (8 min). In the experimental studies an initially marked increase in the heart rate and a decrease in the first 5 min after tolazoline injection is found. There is also an initially fall in blood pressure and a following rise during the first 5 min after injection of the antagonist.

After application of the combination yohimbine/4-aminopyridine to the zoo ruminants, time to walk is about 40 min. After the initially response to the antagonists, the animals are slightly sedated, but able to react upon environmental influences. In the experimental studies the physiological functions are without any marked changes soon after injection of the antagonists. There is a continuous increase in heart rate, blood pressure and blood oxygenation within the 30 min observation period. In most cases yohimbine itself has no marked effect on recovery time of the zoo ruminants. Relapses to recumbancy and full sedation has been seen.

9. VERZEICHNIS DER WICHTIGSTEN ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
AF	Atemfrequenz
4-AP	4-Aminopyridin
BEa, BEv	arterieller bzw. venöser Base Excess
$\text{HCO}_3^-_{\text{a}}$	arterielles Standardbicarbonat
$\text{HCO}_3^-_{\text{v}}$	venöses Standardbicarbonat
HF	Herzfrequenz
HMV	Herzminutenvolumen
i.a.	intraarteriell
i.v.	intravenös
Ket	Ketamin
KG	Körpergewicht
min	Minute
n	Anzahl der untersuchten Tiere
PaCO_2	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PvCO_2	venöser Kohlendioxidpartialdruck
$\text{PaO}_2, \text{PvO}_2$	arterieller bzw. venöser Sauerstoffpartialdruck
Pa_{diast}	diastolischer arterieller Blutdruck
Pa_{mean}	mittlerer arterieller Blutdruck
Pa_{syst}	systolischer arterieller Blutdruck
pHa, pHv	arterieller bzw. venöser pH-Wert
PHM	Phasenmittelwert
PH	Phase
s.c.	subcutan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SV	Schlagvolumen
Tol	Tolazolin
$\bar{x}$	Mittelwert
Xyl	Xylazin
Yoh	Yohimbin

10. LITERATURVERZEICHNIS

1. Agoston, S., T. van Weerden, P. Westra, A. Broekert :
Effects of 4-AP in Eaton Lambert Syndrome.
Br. J. Anaesth. 50, 383-385 (1978)
2. Agoston, S., P.J. Salt, W. Erdmann :
Antagonism of ketamine - diazepam anaesthesia by 4-aminopyridine in
human volunteers. Br. J. Anaesth. 52, 367-370 (1980)
3. Ahlquist, R.P., R.A. Huggins, R.A. Woodbury :
The pharmacology of benzyl-imidazoline (Priscol).
J. Pharmacol. Exp. Therap. 89, 271-288 (1947)
4. Ahlquist, R.P. :
A study of adrenotropic receptors. Am. J. Physiol. 153, 586-600 (1948)
5. Aouad, J.I., E.M. Wright, T.W. Shaner :
Anesthesia Evaluation of Ketamine and Xylazine in Calves.
Bovine Practice 2, 22-26 (1981)
6. Aziz, M.A., S.S. Carlyle :
Cardiovaskular and Respiratory Effects of Xylazine in Sheep.
Zentralbl. Veterinärmed. A., 25, 173-180 (1978)
7. Aziz, M.A., R.J. Martin :
Alpha-agonist and local anaesthetic properties of xylazine.
Zentralbl. Veterinärmed. A. 25, 181-188 (1978)
8. Bauditz, R. :
Sedation, Immobilisation und Anästhesie von Zoo- und Wildtieren mit
Rompun. Veterinärmed. Nachr. 3, 204 (1972)

9. Berthelsen, S.,A., W.A. Pettinger :
A Functional Basis For Classification Of α - Adrenergic Receptors.
Life Sciences 21, 595-606 (1977)
10. Booth, N.H. :
Nonnarcotic analgesics. in : L. Meyer-Jones, N.H. Booth u. L.E. McDonald
(Hrsg.) Vetreinary Pharmacology and Therapeutics,
Ames, Iowa State University Press, 351-372 (1977)
11. Bowman, W.C., R.J. Marshall, I.W.Rodger, A.O.Savage :
Actions Of 4-Aminopyridine On The Cardiovascular Systems Of
Anesthetized Cats And Dogs. Br. J. Anaesth. 53, 555-564 (1981)
12. Bowman, W.C. :
Aminopyridines: their pharmacological actions and potential clinical
uses. Trends in Pharmacol. Science 3, 183-185 (1982)
13. Brodie, B.B., L. Aronow, J. Axelrod :
The Fate Of Benzazoline (Priscoline) In Dog And Man And A Method For
Its Estimation in Biological Material.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 106, 200-207 (1952)
14. Bush, A., C.M. Busst, W.B. Knight, E.A. Shinebourne :
Cardiovaskular effects of tolazoline and ranitidine.
Arch. Dis. Childh. 62, 241-246 (1987)
15. Chao, C.C., R.D. Brown, L.J. Deftos :
Effects of xylazine immobilisation on biochemical and endocrine values
in white-tailed deer. J. Wildl. Dis. 20 (4), 328-332 (1984)
16. Dahlin, P.A., I.F. Hawkins, P.L. Doering :
The safety of tolazoline in renal angiography.
A. J. R. 137, 381-386 (1981)

17. DelGiudice, D.G., L.D. Mech, W.J. Paul, P.D. Karns :
Effects on fawn survival of multiple immobilizations of captive pregnant white-tailed deer. *J. Wildl. Dis.* 22 (2), 245-248 (1986)
18. Dickerman, R.W., B.L. Gewertz, D.W. Foley, W.J. Fry :
Selektive intra-arterial tolazoline infusion in peripheral arterial trauma. *Surgery* 81, 605-609 (1977)
19. Dillard, R.G.:
Fatal gastrointestinal hemorrhage in a neonate treated with tolazoline. *Clinical Pediatrics* 21, 761-762 (1982)
20. Doherty, T. :
Idazoxan: A novel xylazine antagonist. *Vet. Rec.* 117, 135 (1985)
21. Doxey, J.C., A.C. Lane, A.G. Roach, M.K. Virdee :
Comparison of alpha-adrenoceptor antagonist profiles of idazoxan (RX 781094), yohimbine, rauwolscine and corynanthine.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 325, 136-144 (1984)
22. Drew, G.M., A.J. Gower, A.S. Marriott :
Alpha-2- adrenoceptors mediate clonidine-induced sedation in the rat.
Br. J. Pharmacol. 67, 133-141 (1979)
23. Durant, M.M., C. Lee, R.L. Katz :
4-Aminopyridine Reversal of Sympathetic Ganglionic Blockade in the Anesthetized Cat. *Anesthesiology* 52, 381-384 (1980)
24. Durant, M.M., M. Nguyen, C. Lee, R.L. Katz :
A comparison of 3,4- Diaminopyridine and 4-Aminopyridine in the anesthetized cat. *Eur. J. Pharmacol.* 84, 215-219 (1982)
25. Erhardt, W., I. Wriedt-Lübbe, M.L. Schmeller, G. Neumann, Ch.Pfeiffer, U.Pfeiffer, W.Tölle, G.Blümel :
Anästhesiologische Erfahrungen in der experimentellen Chirurgie.
Anaesthesist 28, 359-367 (1979)

26. Fowler, M.E.:
Restraint and Anesthesia in Zoo Animal Practice.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 164 ,706-701 (1974)
27. Freire, A.C.T., J.H. Leonhardt :
Further studies on the xylazine yohimbine interactions.
Pharmacol. Res. 16, 105-114 (1984)
28. Garcia-Villar, R., P.L. Toutain, M. Alvineri, Y. Ruckebusch :
The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study.
J. vet. Pharmacol. Therap. 4, 87-92 (1981)
29. Gershon, J., W.L. Lang :
A psycho-pharmacological study of some indole alkaloids.
Arch. int. Pharmacodyn 135, 31-56 (1962)
30. Godard, J. :
Contribution A l'Etude De La Contention Chimique Des Bovins A L' Aide
D'Injections A Distance. Vet. Med. Diss., Paris, D'Alfort (1977)
31. Goodman Gilman, A., L.S. Goodman, A. Gilman :
Goodman and Gilman's : The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th
edition. Macmillan Publishing Co. Inc. New York, Collier Macmillan Canada
Ltd., Toronto, Balliere Tindall, London (1980)
32. Goldberg, M.R., D. Robertson :
Yohimbine: A Pharmacological Probe for Study of the α_2 - Adrenoceptor.
Pharmacological Reviews 35, 143-180 (1983)
33. Grabowska, M., M.-B. Andén :
Noradrenaline Synthesis And Utilization : Control By Nerve Impulse Flow
Under Normal Conditions And After Treatment With Alpha-Adrenoceptor
Blocking Agents. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 292, 53-58 (1976)

34. Green, C.J. :
Animal anaesthesia. Laboratory Animals Ltd, London (1982)
35. Gregory, G.A., G. Lister, M.A. Heymann :
The Effects of Tolazoline on the Distribution of Cardiac Output in
Normoxemic and Hypoxemic Lambs. Pediatric Research 18, 896-900 (1984)
36. Guard, C.L., W.S. Schwark :
Influence of yohimbine on xylazine-induced depression of central nervous,
gastrointestinal and cardiovascular function in the calf.
Cornell Vet. 74, 312-321 (1984)
37. Guerrero-Figueroa, R., D.M. Gallant, R.F. Galates, M.M. Rye :
Effects of yohimbine on CNS structures : Neurophysiological and
behavioral correlations. Psychopharmacol. 25, 133-145 (1972)
38. Haigh, J.C. :
Freeze-dried ketamine & Rompun for use in exotic species.
Proceedings of the Annual Meeting of the AAZV, Knoxville, (1978)
39. Hall, L.W., K.W. Clarke :
Veterinary Anaesthesia, 8th Edition. Balliere Tindall, London (1983)
40. Halm, S. :
Experimentelle Untersuchungen zur Antagonisierung der Xylazin / Ketamin
Anästhesie beim Kaninchen durch Tolazolin, Yohimbin und der Kombination
Yohimbin / 4-Aminopyridin. Vet. med. Diss., München, (im Druck)
41. Hapke, H.J. :
Arzneimitteltherapie in der tierärztlichen Klinik und Praxis. Stuttgart,
Ferdinand Enke Verlag (1983)
42. Harthoorn, A.M. :
The Chemical Capture of Animals. London, Balliere Tindall (1976)

43. Hatch, R.C., W.H. Booth, J.V. Kitzman, B.M. Wallner, J.D. Clark :
Antagonism of ketamine anesthesia in cats by 4-aminopyridine and
yohimbine. *Am. J. Vet. Res.* 44, 417-423 (1983)
44. Hatlapa, H.M., H. Wiesner :
Die Praxis der Wildtierimmobilisation. Verlag Paul Parey (1982)
45. Havdala, H.S., R.L. Borison, B.I. Diamond :
Ketamine anesthesia and analgesia: neurochemical differentiation.
Anesthesiology 53, 52 (1978)
46. Hedler, L., G. Stamm, R. Weitzell, K. Starke :
Funktionale Charakterisierung von zentralen α -Adrenozeptoren durch Yohimbine
Diastereomere. *Eur. J. Pharmacol.* 70, 43-52 (1981)
47. Heise, A., G. Kroneberg :
Periphere und zentrale Kreislaufwirkung des α -Sympathomimetikums
2-(2,6-Xylidino)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazinhydrochlorid (BAY 1470).
Arch. Pharmacol. 266, 359 (1970)
48. Hikasa, Y., K. Takase, K. Saito, S. Ogasawara :
Antagonism of emetic action of xylazine by α -adrenoceptor blocking
agents. *Eur. J. Pharmacol.* 84, 215-219 (1982)
49. Holmberg, G. S. Gershon :
Autonomic and psychic effects of yohimbine hydrochloride.
Psychopharmacol. 2, 93-106 (1961)
50. Hsu, W.H., S.K. Hummel :
Xylazine-induced hyperglycemia in cattle: a possible involvement of
 α -2-adrenergic receptors regulating insulin release.
Endocrinol. 109, 825-829 (1981)

51. Hsu, W.H. :
Xylazine induced depression and its antagonism by alpha-adrenergic blocking agents. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 218, 188-192 (1981)
52. Hsu, W.H., Z-X. Lu :
Effect of yohimbine on xylazine-ketamine anesthesia in cats.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 185, 886-888 (1984)
53. Hsu, W.H., W.P. Shulaw :
Effect of yohimbine on xylazine-induced immobilization in white-tailed deer. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 185, 1301-1303 (1984)
54. Hsu, W.H., Z-X. Lu, B.F. Hembrough :
Effect of xylazine on heart rate and arterial blood pressure in conscious dogs, as influenced by atropine, 4-aminopyridine, doxapram and yohimbine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 186, 154-156 (1985)
55. Hsu, W.H., D.D. Schaffer, C.Hanson :
Effects of Tolazoline and Yohimbine on Xylazine-induced central nervous system depression, bradycardia and tachypnea in sheep.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 190, 423-426 (1987)
56. Hughes, M.J., L.J. O'Brien :
Liberation of endogenous compounds by tolazoline.
Agents and Actions 7, 225-230 (1977)
57. Jessup, D.A., W.E. Clark, P.A. Gullet, K.R. Jones :
Immobilization of mule deer with ketamine and xylazine and reversal of immobilization with yohimbine. *J. Am. Vet. Assoc.* 183, 1339-1340 (1983)
58. Jessup, D.A., K.Jones, R. Mohr, T. Kucera :
Yohimbine antagonism to xylazine in free-ranging mule deer and desert bighorn sheep. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 187, 1251-1253 (1985)
59. Johns, A. D.S. Golko, P.A. Lauzon, D.M. Paton :
The potentiating effects of 4-aminopyridine on adrenergic transmission in the rabbit vas deferens. *Eur. J. Pharmacol.* 38, 71-78 (1976)

60. Jones, D.M.:

An assessment of weapons and projectile syringes used for capturing mammals. *Vet. Rec.* 99, 250-253 (1976)

61. Kenakin, T.P., J.A. Angus :

The histamine-like effects of tolazoline and clonidine : evidence against direct activity at histamine receptors.

J. Pharmacol. Exp. Therap. 219, 474-480 (1981)

62. Kitzman, J. V., R.C. Booth, R.C. Hatch, B. Wallner :

Antagonism of xylazine sedation by 4-aminopyridine and yohimbine in cattle. *Am. J. Vet. Res.* 43, 2165-2169 (1982)

63. Kitzman, J.V., R.C. Wilson, W.H. Booth, J.M. Zahner, L.Hendricks, P.B. Bush :

Pharmacokinetics of 4-aminopyridine in cattle.

Am. J. Vet. Res. 45, 2625-2627 (1984)

64. Klein, L., J. Hopkins :

Behavioral and cardiorespiratory responses to 4-aminopyridine in healthy awake horses. *Am. J. Vet. Res.* 42, 1655-1657 (1981)

65. Klöppel, G. :

Immobilisation und Narkose bei Zoo und Wildtieren.

Berl. Münch. tierärztl. Wochenschr. 88, 295 (1975)

66. Knight, A.P. : Xylazine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 176, 454-455 (1980)

67. Kraynack, L.L., R.M.J. Gintautas, B.J. Kraynack, G. Racz :

Antagonism of ketamine induced narcosis by naloxone.

Anesthesiology 53, S 59 (1980)

68. Kreeger, T.J., G.D. Del Guidice, U.S. Seal, P.D. Karns :

Immobilization of white-tailed deer with xylazine hydrochloride and ketamine hydrochloride and antagonism by Tolazoline hydrochloride.

J. Wildl. Dis. 22, 407-412 (1986)

69. Kreeger, T.J., U.S. Seal :
Failure of yohimbine hydrochloride to antagonize ketamine hydrochloride immobilization of Gray Wolves. J. Wildl. Dis. 22, 600-603 (1986)
70. Kroneberg, G., A. Oberdorf, F. Hoffmeister, W. Wirth :
Zur Pharmakologie von 2- (2,6-dimethyl-phenyl-amino)-4H-5,6-dihydro-1,3- thiazin (Bayer 1470),eines Hemmstoffes adrenergischer und cholinergischer Neurone. Arch. Pharmacol. 256, 257-280 (1967)
71. Kumar, A., J.C. Thurmon, H.C. Hardenbrock :
Clinical Studies of Ketamine Hydrochloride and Xylazine Hydrochloride in Domestic Goats. Vet. Med. Small Anim. Clin. 71, 1703-1713 (1976)
72. Lambert, G.A., W.J. Lang, E. Friedman, E. Meller, S.Gershon :
Pharmacological and biochemical properties of isomeric yohimbine alkaloids. Eur. J. Pharmacol. 49, 39-48 (1978)
73. Langer, S.Z. :
Presynaptic regulation of the release of catecholamines.
Pharmacol. Rev. 32, 337-362 (1981)
74. Langrehr, D., S. Agoston, R. Sia :
Zur Frage der Narkoseantagonisierung. in: Langrehr,D. (Hrsg.) Ketanest- und Benzodiazepin- Kombination in der Anästhesie.Workshop anlässl. d. ZAK, Berlin 1981, Perimed-Fachbuchverlagsgesellschaft, Erlangen (1982)
75. Livingston, A., J. Low, H. B. Morris :
Effects of clonidin and xylazine on body temperature in the rat.
Br. J. Pharmacol. 81, 189-193 (1984)
76. Livingston, A., A. Nolan, A. Waterman :
The Pharmacology of α_2 adrenergic agonist drugs.
J. of As. Vet. An. 14, 3-10 (1986/87)

77. Lum, B.K.B., M. Wickerson :
Cardiac Arrhythmias Induced By Tolazoline (Priscoline).
J. Pharmacol. Exp. Therap. 116, 156-163 (1955)
78. Lynch, S., L. Scott :
Failure of Yohimbine to Reverse Ketamine Anesthesia in Rhesus Monkeys.
Lab. Anim. Sci. 35, 417-418 (1985)
79. MacKintosh, C.G., G. van Reenen :
Comparison of yohimbine, 4-aminopyridine and doxapram antagonism of
xylazine in deer (*Cervus elaphus*). N. Z. vet. J. 32, 181-184 (1984)
80. Mahmoodi, V., A.J. Byrne, T.E. Healy, S.Z. Hussain :
Effect of ketamine on transmission in sympathetic ganglia.
Br. J. Anaesth. 52, 371-375 (1980)
81. Martinez-Aquirre, B., J.F. Crul :
Effect of THA and 4-AP on recovery from Ketamine-Diazepam anesthesia in
the monkey. Acta. anaesth. belg. 30, 231 (1979)
82. Martinez-Aquirre, B. :
Antagonism of 4-AP to Ketamine-Diazepam anesthesia in children.
Acta anaesth. belg. 4, 289 (1980)
83. McKelvey, W.A.C., C.A. Simpson :
Reversal of the effects of xylazine/ketamine in red deer.
Vet. Rec. 117, 362-363 (1985)
84. McNeel, S.V., W.H. Hsu :
Xylazine-induced prolongation of gastrointestinal transit in dogs:
Reversal by yohimbine and potentiation by doxapram.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 185, 878-881 (1984)

85. Mech, D.L., G. Del Giudice, P.D. Karns, U.S. Seal :
Yohimbine hydrochloride as an antagonist to xylazine hydrochloride -
ketamine hydrochloride immobilization of white-tailed deer.
J. Wildl. Dis. 21, 405-410 (1985)
86. Mortelmans, J. :
L'anesthésie des animaux sauvages .An. Méd. Vét. 115, 317-332 (1971)
87. Muir, W.W. :
Cyclohexanone drug mixtures : the pharmacology of ketamine and ketamine
drug combinations. Proc. 2nd Intl. Cong. Vet. Anes. (1985)
88. Nolan, A., A. Livingston, A. Waterman :
The effects of α_2 adrenoceptor agonists on airway pressure in the
anaesthetized sheep. J. vet. Pharmacol. Therap. 9, 157-163 (1986)
89. Nowrouzian, I., H.F. Schels, I. Ghodsian, H. Karimi :
Evaluation of the anaesthetic properties of ketamine and a
ketamine/xylazine/atropine combination in sheep.
Vet. Rec. 108, 354-356 (1981)
90. Paskov, D. S., S. Agoston, W.C. Bowman :
4-Aminopyridine Hydrochloride (Pymadine). in: Kharkevich, New
Neuromuscular Blocking Agents (1986)
91. Post, C., M-L. Persson, T. Archer, B.G. Minor, W. Danysz, E. Sundström :
Increased antinociception by α -adrenoceptor drugs after spinal cord
noradrenalin depletion. Eur. J. Pharmacol. 137, 107-116 (1987)
92. Pütter, J., G. Sagner :
Chemische Rückstandsuntersuchung an Rompun (Bay Va 1470)).
Veterinärmed. Wochr. 2, 133 (1973)
93. Raptopopoulos, D., A. Koutinas, N. Moustardas, A. Papasteriadis :
The effect of xylazine or xalzine plus atropine on blood gases in sheep.
Proc. 2nd Intl. Cong. Vet. Anes., 201-202 (1985)

94. Renecker, L.A., C.D. Olsen :
Use of yohimbine and 4-aminopyridine to antagonize xylazine-induced immobilization in North American Cercidae.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 187, 1199-1201 (1985)
95. Renecker, L.A., C.D. Olsen :
Antagonism of xylazine hydrochloride with yohimbine hydrochloride and 4-aminopyridine in captive wapiti. J. Wildl. Dis. 22, 91-96 (1986)
96. Riebold, T-W., A.J. Kaneps, W.B. Schmotzer :
Reversal of xylazine-induced sedation in llamas, using doxapram or 4-aminopyridine and yohimbine.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 189, 1059-1061 (1986)
97. Rings, D.M., W.W. Muir :
Cardiopulmonary Effects of Intramuscular Xylazine-Ketamine in Calves.
Can. J. comp. Med. vet. Sci. 46, 386-389 (1982)
98. Römig, L.G.P. :
Klinische Prüfung von Tolazolin als Xylazin-Antagonist beim Rind.
Vet. Med. Diss., Hannover (1983)
99. Römig, L.G.P. :
Tolazolin als Xylazin- Antagonist beim Rind.
Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 91, 154-157 (1984)
100. Römig, L.G.P., M. Ganter, K. Müller :
Einfluß von Tolazolin auf die xylazinbedingten Veränderungen des Säure-Basen-Gleichgewichts und des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks beim Rind. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 94, 295-292 (1987)
101. Ruckebusch, Y., P.L. Toutain :
Spezifischer Antagonismus der Xylazin-Wirkung auf die Netzmagen- und Pansenmotorik beim Rind. Veterinärmed. Wochr. 1, 3-12 (1984)

102. Ruffolo, R.R., E.L. Morgan, K. Messick :
Possible Relationship between Receptor Reserve and the Differential Antagonism of Alpha-1 and Alpha-2 Adrenoceptor-Mediated Pressor Responses by Calcium Channel Antagonists in the Pithed Rat.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 230, 587-594 (1984)
103. Ruffolo, R.R., K. Messick :
Evaluation of the alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor-mediated effects of a series of dimethoxy-substituted tolazoline derivatives in the cardiovascular system of the pithed rat.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 232, 94-99 (1985)
104. Rüdte, D., J. Vollm :
Das Blasrohr - ein Narkosegerät zur Wildtierimmobilisierung.
Veterinärmed. Wochr. 1 (1976)
105. Sagner, G., F. Hoffmeister, G. Kroneberg :
Pharmakologische Grundlagen eines neuartigen Präparates für die Analgesie, Sedation und Relaxation in der Veterinärmedizin (Bay Va 1470).
Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 75, 565-582 (1968)
106. Sanghvi, I., S. Gershon :
Similarities between behavioral and pharmacological actions of yohimbine and 5-hydroxytryptophan in the conscious dog.
Eur. J. Pharmacol. 11, 125-129 (1970)
107. Scheunert, A., A. Trautmann :
Lehrbuch der Veterinärphysiologie.
Verlag Paul Parey, Berlin u. Hamburg (1976)
108. Schmid, A :
Wirkungsmechanismus, pharmakologische Wirkungen und Nebenwirkungen von Ketamin-Hydrochlorid. Tierärztl. Praxis 8, 5, (1980)

109. Schmitt, H., J.C. LeDouarec, N. Petillot :
Antagonism of the antinoceptive action of xylazine, an alpha
sympathomimetic agent by adrenoceptor and cholinceptor blocking agents.
Neuropharmacol. 13, 295-303 (1974)
110. Schulze, H., J. Werner, H. Breustedt :
Unbefriedigende Ergebnisse bei der Immobilisation von Rehen mit Xylazin
(Rompun • Bayer). Prakt. Tierarzt 57, 833-835 (1976)
111. Sengupta J.N., A. Hamada, D.D. Miller, P.W. Patail :
Interaction of enantiomers of tolazoline with adrenoceptors.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 335, 391-396 (1987)
112. Short, C.E., R.D. Gleed, D. Bristol, R. Meyer, R. Harvey :
Antagonistic effects of Dopram-V • on xylazine and acepromazine in dogs.
Vet. Med. Small Anim. Clin. 1761-1764 (1982)
113. Sia, R.L., D.F. Zandstra :
4-aminopyridine reversal of fentanyl-induced respiratory depression in
normocapnic and hypercapnic patients. Br. J. Anaesth. 53, 373-377 (1981)
114. Simpson, L.L. :
A preclinical evaluation of aminopyridines as putative therapeutic agents
in the treatment of botulism. Infect. Immun. 52, 858-862 (1986)
115. Smith, D.J., G.W. Pekoe, L.L. Martin, B. Coalgate :
The interaction of ketamine with the opiate receptor.
Life Science 26, 789-795 (1980)
116. Starke, K., E. Borowski, E. Takahiko :
Preferential blockade of presynaptic alpha-adrenoceptors by yohimbine.
Eur. J. Pharmacol. 34, 385-388 (1975)
117. Tanaka, T., K. Starke :
Antagonist/Agonist - preferring α adrenoceptors or α_1/α_2 - adrenoceptors.
Eur. J. Pharmacol. 63, 191-194 (1980)

118. Takase, K., Y. Hikasa, S. Ogasawara :
Tolazoline as an antagonist of xylazine in cattle.
Jpn. J. Vet. Sci. 48, 859-862 (1986)
119. Thurmon, J.C., A. Kumar, A. Link :
Evaluation of ketamine hydrochloride as an anesthetic in sheep.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 162, 293-297 (1973)
- 120.A) Toutain, P.L., M.R. Zingoni, Y. Ruckebusch :
Assessment of Alpha-2 adrenergic antagonists on the central nervous system using reticular contraction in sheep as a model.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 223, 215-218 (1982)
- 120.B) Tonzer, G. :
Die Kurz- und Einleitungsnarkose mit Alfentanil und Etomidat bei Schaf und Ziege. Vet. med. Diss., München (1984)
121. Tulassay, T., J. Kiszal, S. Csömör, T. Machay, I. Martha :
Die Wirkung von Tolazolin auf die kardiorespiratorische Adaptation bei Neugeborenen mit Respirationsstörungen.
Monatsschr. Kinderheilk. 129, 571-574 (1981)
122. Tung, A.S., B.W. Brandom, E.M. Figallo :
4-aminopyridine reversal of ketamine anesthesia and morphine analgesia.
Anesthesiology 55 A, 240 (1981)
123. Uchida, W., T. Kimura, S. Satoh :
Presence of presynaptic inhibitory α_1 adrenoceptors in the cardiac sympathetic nerves of the dog: Effects of Prazosine and Yohimbine on sympathetic neurotransmission to the heart.
J. Pharmacol. 103, 51-56 (1984)
124. Uges, D.R.A., Y.J. Sohn, B. Greijdanus, A.H.S. Scaf, S. Agoston :
4-Aminopyridine kinetics. Clin. Pharmacol. Ther. 31, 587- 593 (1982)

125. Van der Bems, K., R.D. Brown :
Effect of caffeine sodium benzoate, ketamine hydrochloride and yohimbine hydrochloride on xylazine hydrochloride on xylazine hydrochloride - induced anorexia in white-tailed deer. J. Wildl. Dis. 22, 403-406 (1986)
126. Van Oene, J.C., J.B. de Vries, A.S. Horn :
The effectiveness of yohimbine in blocking rat central dopamine autoreceptors in vivo .
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 327, 304-311 (1984)
127. Waterman, A.E. :
Preliminary observations on the use of a combination of xylazine and ketamine hydrochloride in calves. Vet. Rec. 21, 464-467 (1981)
128. Waterman, A.E. :
Influence of premedication with xylazine on the distribution and metabolism of intramuscularly administered ketamine in cats.
Res. Vet. Sci. 35, 285-290 (1983)
129. Waterman, A.E., A. Nolan, A. Livingston :
The effect of α_2 adrenergic drugs and their antagonists on respiratory blood gases in conscious sheep.
J. of As. Vet. An. 14, 11-13 (1986/87)
130. White, R.J., S. Bali, H. Bark :
Xylazine and ketamine anaesthesia in the dromedary camel under field conditions. Vet. Rec. 120, 110-112 (1987)
131. Wiesner, H. :
Zur Neuroleptanalgesie bei Zootieren und Gatterwild unter Anwendung des Telinjekt-Systems. Kleintierpraxis 20, 18-24 (1975)
132. Wiesner, H. :
Zur Narkosepraxis mit dem "Blasrohrgewehr".
Kleintierpraxis 22, 327-330 (1977)

133. Wiesner, H., G.v. Hegel :
Praktische Hinweise zur Immobilisation von Wild- und Zootieren.
Tierärztl. Praxis 13, 113-127 (1985)
134. Wright, M. :
Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 180, 1462-1471 (1982)
135. Yellin, T.O., J.W. Sperow, S.H. Buck :
Atagonism of tolazoline by histamine H₂ blockers.
Nature 253, 561-563 (1975)
136. Zavecz, M.R., T.O. Yellin :
Interaction of alpha- adrenergic imidazolines with cardiac histamin H₂ -
receptors. Eur. J. Pharmacol. 71, 297-306 (1981)
137. Zingoni, M.R., R. Garcia-Villar, P.L. Tuotain :
La tolazoline comme antagoniste de la sédation par la xylazine chez le
mouton. Revue Méd. vét. 133, 335-339 (1982)

TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	Seite
Tab. 1 A: Untersuchungsreihe A: Anästhesieverlauf - Einzelwerte	67
Tab. 1 B: Untersuchungsreihe A- Aufwachphase nach Antagonisierung	70
Tab. 1 C: Untersuchungsreihe A - Herzfrequenz, Atemfrequenz und Körper- temperatur während Anästhesie (Ph I) und nach Antagonisierung (Ph II)	73
Tab. 2 : Untersuchungsreihe A - Blutgaswerte der venösen Blutproben Wildwiederkäuer	75
Tab. 3 : Untersuchungsreihe C - Zeitlicher Verlauf der Aufwachphase	86
Tab. 4 : Untersuchungsreihe C - Herzfrequenz	88
Tab. 5 : Untersuchungsreihe C - Mittlerer arterieller Blutdruck	91
Tab. 6- Untersuchungsreihe C -	98
Tab. 21 : Ergebnistabellen	bis 100
Abb. 1 : Untersuchungsreihe A - Aufwachphase nach Antagonisierung (vergl.)	77
Abb. 2 : Untersuchungsreihe B - Anästhesiedauer und Aufwachphase ohne Antagonisierung mit Vergleich der Anästhetika-Injektionsstelle	84
Abb. 3 : Untersuchungsreihe C - Herzfrequenz	89
Abb. 4 : Untersuchungsreihe C - Mittlerer arterieller Blutdruck	92

DANKSAGUNG

Frau Prof. Dr. med. vet. U. Matis, Chirurgische Tierklinik der LMU-München, danke ich für die Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät.

Herrn Prof. Dr. med. G. Blümel danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Geräte.

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. vet. H. Wiesner, der mir diese Arbeit erst ermöglichte, für seine jederzeit gewährte, freundliche Unterstützung, sowie Frau Dr. med. vet. G. von Hegel für ihre Hilfe und ihr Entgegenkommen bei der Durchführung der Untersuchungen im Tierpark Hellabrunn, München.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt für seine stets gewährte fachliche und organisatorische Hilfe und seine freundliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit bedanken.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern des Instituts für Experimentelle Chirurgie der TU-München, besonders den Damen und Herren des Tierbereichs sowie Herrn Dipl.-Ing. I. Brauner für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung. Bei Familie Hörl möchte ich mich ebenfalls sehr bedanken.

Herrn Prof. Dr. H. Mahnel, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre (Vorstand: Prof. Dr. Dr.h.c. Dr.h.c. A. Mayr) danke ich für die Bereitstellung der Injektionslösungen.

Ganz besonders herzlich danke ich Frau Agnes Röhrle und Frau Sybille Ryska für ihre große Hilfe bei der Anfertigung dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Name	Susanne Katharina Hafner
Geboren	26. Januar 1961 in Heidenheim/Brenz
Eltern	Alfred und Gertrud Hafner, geb. Röhrle
1967 - 1971	Grundschule in Aalen-Hofherrnweiler
1971 - 1980	Schubart-Gymnasium Aalen
1980	Abitur
1980 - 1985	Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Nov. 1985	Staatsexamen
März 1986	Approbation als Tierärztin
Seit 1987	im Institut für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München als wissenschaftliche Hilfskraft angestellt

